

Universitätsspital Zürich
Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. R. Probst

Arbeit unter Leitung von PD Dr. med. S. Hegemann

Adaptation des okulomotorischen neuronalen Integrators
während konstanter angulärer Beschleunigung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Beckey Trinh
von Wettingen AG

Zürich 2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung	4
3. Probanden und Methodik	8
4. Resultate	12
5. Diskussion	43
6. Literaturverzeichnis	47
7. Verdankungen	49
8. Curriculum vitae	50

1. Zusammenfassung

Hintergrund. Alexander's Gesetz (AG) besagt, dass die Geschwindigkeit der langsamen Phase eines durch vestibuläre Tonusasymmetrie evozierten Nystagmus abhängig ist von der Blickrichtung: Beim Blick in die schnelle Phase nimmt sie zu, beim Blick in die langsame ab. Bisher wurde dieses Phänomen bei Patienten mit vestibulärer Tonusasymmetrie und bei Probanden mit kalorisch evozierter Tonusasymmetrie beobachtet. In unserem Experiment wollten wir untersuchen, ob AG auch bei Probanden mit normaler vestibulärer Funktion und physiologischem symmetrischem Drehreiz auftritt. Des Weiteren wollten wir mehr Erkenntnisse über den Verlauf von AG und somit mehr Informationen über die Funktionsweise des neuralen Integrators (NI) gewinnen.

Methoden. Untersucht wurden 12 Probandinnen und Probanden ohne bekannte vorbestehende vestibuläre Pathologie. Mit zwei Perioden konstanter horizontaler Beschleunigung nach rechts und anschliessend nachlinks wurde ein konstanter Nystagmus von jeweils 40 s bzw. 80 s Dauer provoziert. Während dieser zwei Perioden waren die Probandinnen und Probanden angewiesen, einem Laserpunkt folgend abwechselnd nach links, Mitte und rechts zu blicken. Die Augenpositionen wurden während dem Verlauf des Experiments kontinuierlich aufgezeichnet und anschliessend mit Hilfe von MatLab Software analysiert.

Resultate. AG war in der 1. Beschleunigung bei 100% der Probanden, in der 2. Beschleunigung bei 36% zu beobachten. AG korrelierte in der Ausprägung mit der Stärke des Nystagmus, trat bei der ersten Beschleunigung unmittelbar nach erstmals messbarem Nystagmus auf und verschwand fast zeitgleich mit demselben. Bei einigen Probanden zeigte AG eine nicht-lineare Abhängigkeit von der horizontalen Position. AG war auch nachweisbar bei den gleichzeitig bestehenden, wenn auch schwachen, vertikalen und torsionellen Nystagmuskomponenten.

Interpretation. AG wurde erstmalig bei gesunden Probanden mit normaler vestibulärer Funktion bei physiologischem, symmetrischem Drehreiz nachgewiesen. Die Ergebnisse sprechen deutlich für eine physiologische Reaktion statt für einen zentralen Adaptationsprozess, da sie, anders als von Robinson et al. (1984) vermutet, unmittelbar mit dem Nystagmus auftreten. Eine Kooperation zwischen dem horizontalen und vertikal/rotatorischen NI ist sehr wahrscheinlich, wobei mehrere NI für die horizontale Blickrichtung denkbar wären. Zur besseren Erklärung der stark differierenden Ergebnisse zwischen den beiden Beschleunigungsperioden wären weitere Experimente wünschenswert.

2. Einleitung

Der spontane Nystagmus bei Patienten mit akuter Vestibularisläsion entsteht durch die Tonusasymmetrie zwischen dem linken und rechten Vestibularorgan. Die Geschwindigkeit der langsamen Phase (GLP) hängt dabei von der Grösse der Tonusdifferenz ab, wobei die Augen zur Seite mit der schwächeren Aktivität driften und die Rückstellphase zur stärker aktiven Seite erfolgt (Leigh & Zee, 2006). Bei konstanter Tonusdifferenz sollte die GLP ebenfalls konstant sein. Dieser Erwartung widerspricht Alexanders Gesetz (AG).

1912 unterteilte Gustav Alexander den Nystagmus bei Patienten mit peripherer Vestibularisläsion in drei Grade. Beim Grad I erscheint der Nystagmus nur beim Blick in Richtung der schnellen Phase. Beim Grad II zeigt sich der Nystagmus auch in der zentralen Position – also beim Blick geradeaus. Beim Grad III ist der Nystagmus in allen Augenpositionen zu beobachten. Dieses Phänomen wird auf AG zurückgeführt. Dieses besagt, dass die GLP eines Nystagmus, der durch eine Vestibularisläsion hervorgerufen wird, sich mit der Blickrichtung ändert. Beim Blick in Richtung der schnellen Phase ist sie grösser als beim Blick in Richtung der langsamen Phase (Alexander, 1912; Robinson et al., 1984). AG wurde sowohl an normalen Probanden als auch an Patienten mit vestibulärer Störung untersucht. So beschrieben Doslak et al. (1982) mittels kalorischer Spülung eine lineare Beziehung zwischen der GLP und der horizontalen Blickrichtung bei gesunden Probanden. Allerdings nahm bei einem der sieben Probanden die GLP bei Blickrichtung ab etwa 2° in Richtung der schnellen Phase wieder ab, was als biologische Anomalie bezeichnet wurde. Auch bei einem anderen Probanden war die GLP nicht immer konsistent mit AG, wobei sich auch hier die GLP bei Blick in Richtung der schnellen Phase weniger stark änderte als in Richtung der langsamen Phase.

Man geht davon aus, dass AG nicht mit der Mechanik des Augenapparates, wie etwa Elastizität oder Viskosität, zu erklären ist (Robinson et al., 1984). Auch wird der periphere Vestibularapparat als Ursprung dieses Phänomens ausgeschlossen, da die Augengeschwindigkeit des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) nicht positionsabhängig sein sollte. Der VOR sollte idealerweise die Augengeschwindigkeit genau der Kopfgeschwindigkeit entgegengesetzt anpassen, Doslak et al. (1982) beschrieben allerdings bereits eine blickrichtungsabhängige Abweichung.

Hess (1982) und Robinson et al. (1984) erklären AG folgendermassen: AG ist eine Reaktion des ZNS auf eine persistierende vestibuläre Tonusasymmetrie. Dabei wird der vestibuläre Nystagmus von einem Blickrichtungsnystagmus überlagert.

Normalerweise sorgt der neurale Integrator (NI) – ein neuronales Netzwerk – für eine stabile Blickhaltefunktion in exzentrischen Positionen (Robinson, 1968, 1974, 1981). Die Fähigkeit den Blick exzentrisch zu halten hängt nämlich nicht nur von visueller Fixation ab, da der Blick auch im Dunkeln relativ stabil gehalten wird (Becker & Klein, 1973; Robinson et al., 1984).

Um den elastischen Rückstellkräften des Augenapparates entgegenzuwirken, integriert der NI mathematisch sensorische oder prämotorische Geschwindigkeitssignale in Positionssignale und leitet diese an die Motoneurone weiter. Dadurch entwickeln die Augenmuskeln eine tonische Kraft, welche das Auge in der gewünschten Position hält.

Man vermutet, dass der NI aus einem Neuronennetzwerk im Hirnstamm und im Kleinhirn besteht. Aufgrund von Experimenten an Affen und Katzen vermutet man die Schlüsselstelle für die horizontale Blickhaltefunktion im Nucleus prepositus hypoglossi und im medialen vestibulären Nucleus (Cannon & Robinson, 1987; Cheron & Godaux, 1987; Kaneko, 1997; Mettens et al., 1994), für die vertikale und torsionale Blickhaltefunktion im interstitiellen Nucleus Cajal (Crawford et al., 1991; Fukushima & Kaneko, 1995). Ebenfalls beteiligt ist das Kleinhirn, insbesondere der Flocculus und Paraflocculus (Robinson, 1974; Fukushima & Kaneko, 1995; Zee et al., 1981), daher können auch Kleinhirnläsionen zu einem Blickrichtungsnystagmus führen.

Wenn der NI nicht perfekt funktioniert, sozusagen undicht ist, nimmt das Augenpositionssignal mit der Zeit ab und das Auge driftet in einem negativ exponentialen Zeitverlauf zur zentralen Position zurück. Die Drift zurück zur Mittellinie wird mit der Zeitkonstante (T_c) beschrieben. T_c ist definiert als die Zeit, in der das Auge 63% des Wegs zurück zu Mittellinie zurückgelegt hat. Je länger T_c ist, desto besser ist die Integration. Um T_c zu bestimmen, misst man das Verhältnis der Positionsänderung von der Mittellinie gleich nach einer exzentrisch gerichteten Sakkade zur Anfangsgeschwindigkeit der zentripetalen Drift direkt nach der Sakkade (Leigh & Zee, 2006). Da die Änderung der Driftgeschwindigkeit pro Grad Augenpositionsänderung linear ist und damit als Steigung der linearen Regressionsgeraden bezeichnet werden kann, errechnet man die Zeitkonstante auch simpel als $1/\text{Steigung}$.

Bei gesunden Personen beträgt T_c im Dunkeln 12.5-70 s (Becker & Klein, 1973; Cannon & Robinson, 1987; Goltz et al., 1997). Bei Störung des NI nimmt T_c bis auf wenige Sekunden ab, woraus ein Blickrichtungsnystagmus resultiert. Ein Seitenblick kann dann nicht mehr aufrechterhalten werden, da das Auge gleich nach der

Sakkade wieder zur Mittellinie zurückdriftet. Im Gegensatz zum vestibulären Nystagmus kann diese Drift bei Licht nicht unterdrückt werden (Cannon & Robinson, 1987).

Es wird angenommen, dass bei vestibulärer Tonusasymmetrie auf Grund einer peripheren oder zentralen Läsion das ZNS als Reaktion den NI unterdrückt, womit Tc für die zentripetale Drift abnimmt (Hess, 1982; Robinson et al., 1984). Dadurch entsteht ein Blickrichtungsnystagmus, welcher sich dem vestibulären Nystagmus überlagert. Auf diese Weise wird die vestibuläre Driftgeschwindigkeit in die eine Richtung reduziert und in die andere Richtung erhöht, da die Drift des Blickrichtungsnystagmus zentripetal gerichtet ist. Dies ist die vermutete Basis von AG. Damit kann der Nystagmus zumindest in einer Richtung reduziert und der Blick stabilisiert werden. Nachteilig für die Blickstabilisierung wäre allerdings, dass die Nystagmusgeschwindigkeit beim Blick in die schnelle Phase zunehmen würde. Vor kurzem wurde aber gezeigt, dass AG vielleicht nicht gleich stark für beide Blickrichtungen gilt (Hegemann et al., 2007). Darauf wird weiter unten eingegangen.

Robinson et al. (1984) konnten AG bei keinem ihrer vier gesunden Probanden beobachten, deren Nystagmus mit konstanter angularer Beschleunigung evoziert wurde. Da bei diesen Versuchen beide Vestibularapparate reziprok stimuliert wurden vermuteten sie, dass AG nur bei unphysiologischen Reizen auftritt, wie z.B. bei der einseitigen kalorischen Spülung, welche eine vestibuläre Tonusasymmetrie simuliert. Bei unphysiologischem Reizmuster ab einer Dauer von 25 s wurde AG beobachtet.

Wir untersuchten AG an gesunden Probanden während konstanter angularer Beschleunigung, die weder während des Experiments noch früher an einer vestibulären Störung litten. Die konstante angularer Beschleunigung verursacht einen sofort einsetzenden und etwa gleichbleibenden Nystagmus und hat damit in Bezug auf die Messung von Nystagmus und AG einen deutlichen Vorteil gegenüber der kalorischen Reizung. Die Experimente hatten folgende Fragestellungen: Ist AG während perrotatorischem Nystagmus zu beobachten? Wenn ja, ist AG linear abhängig von der Stärke des Nystagmus? Nach welcher Zeit tritt AG auf, unverzüglich oder mit einer Verzögerung? Und ab wann nach Abklingen des Nystagmus ist AG nicht mehr signifikant? Die Antwort gäbe einen Hinweis darauf, ob AG ein adaptiver Prozess ist.

Wir wollten bei unserem Experiment mit einer stärkeren konstanten angularen Beschleunigung herausfinden, ob AG doch auch bei physiologischer Reizung zu

beobachten ist und den zeitlichen Verlauf von AG bestimmen. Zuvor wurde für ein anderes Experiment mit bilateraler bithermaler kalorischer Spülung ebenfalls ein möglichst physiologisches Reizmuster geschaffen, um AG zu untersuchen (Veröffentlichung Bockisch et al. in Vorbereitung).

Des Weiteren wollten wir herausfinden, ob bei gesunden Personen die Abhängigkeit der GLP von der horizontalen Augenposition linear, oder wie bei Patienten mit einem Vestibularisausfall, gekurvt verläuft. Robinson et al. (1984) und Hess (1983) beschrieben sogar eine Umkehr der GLP jenseits eines bestimmten Punktes bei Blick in Richtung der langsamen Phase. Um den nichtlinearen Verlauf der GLP zu beschreiben, schlugen Cannon et al. (1983) ein Modell mehrerer NI vor. Auch kürzlich publizierte Beschreibungen von AG an Patienten mit akuter einseitiger Vestibulopathie (Hegemann et al., 2007; Bockisch & Hegemann, 2008) zeigten, dass die Geschwindigkeit beim Blick in Richtung langsame Phase zwar abnahm, jedoch in Richtung schnelle Phase weniger stark oder gar überhaupt nicht zunahm. Bei zwei Patienten wurde sogar in beide Richtungen eine Abnahme beobachtet. Das deutet ebenfalls darauf hin, dass der NI in Richtung der schnellen Phase undicht, stabil oder instabil sein kann. Instabil bedeutet zentrifugale Drift, welche am günstigsten für die Blickstabilität in Richtung der schnellen Phase wäre. Denn wenn sich dem vestibulären Nystagmus ein instabiler Blicknystagmus überlagert, reduziert sich auch die GLP beim Blick in Richtung der schnellen Phase. Für eine optimale Blickstabilisierung müsste es also mindestens zwei verschiedene NI geben, oder ein Integrator müsste je nach Blickrichtung ganz unterschiedlich arbeiten. In jedem Fall könnte ein einzelner NI mit konstanter T_c unabhängig von der Blickrichtung diese Messwerte nicht erklären. Bei zwei unabhängigen NI könnte also der Blick sowohl in Richtung der langsamen Phase – durch undichten Integrator, als auch in Richtung der schnellen Phase – durch instabilen Integrator – stabilisiert werden. Blickrichtungsabhängige Integratoren wurden zumindest beim Goldfisch bereits nachgewiesen (Aksay et al., 2007).

Schliesslich wollten wir untersuchen, ob auch die vertikale und torsionelle Komponente des Nystagmus abhängig ist von der horizontalen Augenposition wie bereits bei Patienten beschrieben (Hegemann et al., 2007; Bockisch & Hegemann, 2008). Auch Böhmer et al. (1997) beschrieben, dass sich die Nystagmusrichtung nicht mit der Blickposition änderte, was nur zu erklären wäre, wenn sich auch vertikale und torsionelle Komponente der GLP proportional mit der horizontalen Komponente des Nystagmus ändern würden.

3. Probanden und Methodik

Probanden

Wir haben 12 gesunde Probanden untersucht, 9 Frauen und 3 Männer im Alter zwischen 21 und 42 Jahren. Die Probanden litten weder während der Durchführung der Versuche noch früher an einer vestibulären Störung. Die Daten von Proband 3 wurden jedoch von den Auswertungen ausgeschlossen, nachdem dieser sehr geringen Nystagmus ($< 2^\circ/\text{s}$) als Reaktion auf die Beschleunigung nach rechts zeigte, was für eine vorbestehende vestibuläre Asymmetrie spricht. Die Probanden wurden über das Ziel, die Methode und die Risiken unserer Versuche aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Zustimmung. Unsere Studie hielt sich an die Deklaration von Helsinki und unser Antrag zur Durchführung der Versuche wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt.

Technische Einrichtung

Für die Beschleunigung wurden die Probanden auf einen 3D-motorisierten Drehstuhl (Acutronic, Schweiz) gesetzt. Zur Sicherheit waren die Probanden mit einem 4-Punkte-Pilotengurt angeschnallt und zwei Sicherheitsbügel wurden montiert. Der Bewegungssimulator hat drei servogetriebene Achsen, welche rechtwinklig zueinander angeordnet sind und sich an einem einzigen Punkt schneiden. Der Kopf der Probanden wurde an diesem Schnittpunkt positioniert. Die horizontale Drehgeschwindigkeit kann 0.001 bis 400 $^\circ/\text{s}$ betragen. Kontrolliert wurde der Bewegungssimulator von Acutrol™ Software und Hardware, welche an LabVIEW™ Software gekoppelt war.

Damit der Kopf während der Stuhlrotation nicht zusätzlich bewegt, wurde er mit einer Gesichtsmaske (Sinmed BV, Niederlande) am Stuhl fixiert. Die Maske war nach einem warmen Wasserbad verformbar und konnte der individuellen Gesichtsform der Probanden angepasst werden.

Die Augenposition im Raum wurde mittels Magnetokulographie gemessen (Robinson, 1963; Rempel, 1984; Ferman et al., 1987; Tweed et al., 1990). Dazu wurde eine Silicon-Kontaktlinse mit zwei eingelassen Kupferspulen (dual scleral search coil, Skalar, Delft, Niederlande) ins rechte Auge um die Kornea eingesetzt. Die Linse hat ein Loch in der Mitte, sodass die Hornhaut nicht bedeckt wird. Eine Kupferspule liegt in der Frontalebene des Auges, die andere Spule ist so gewunden, dass sie ungefähr senkrecht zur ersten orientiert ist. Vor dem Einsetzen wurde die

Konjunktiva mit Oxybuprocaine HCl 0.2% anästhesiert. Eine zweite Spule wurde an die Stirn geklebt. Der Kopf des Probanden war im Zentrum eines kubischen Aluminiumrahmens von 0.5 m^3 positioniert, welcher oszillierende Magnetfelder mit 80, 96 bzw. 120 Hz für jede Raumebene erzeugt (Remmel-type System, modifiziert von A. Lasker, Baltimore, MD, USA). Dadurch konnte aus dem Induktionsstrom der Kupferdrähte mit Einbezug von Kalibrationswerten die exakte Augenposition zu jeder Millisekunde berechnet werden. Die räumliche Auflösung liegt bei etwa 0.1° . Daten wurden mit einer Frequenz von 500 Hz gesammelt bei einer Genauigkeit von 12 bit.

Vor jedem Versuch wurden die Spulen in den Magnetfeldern kalibriert. Um die Offset-Spannung abzuziehen, wurden die Spulen in ein Metallrohr gelegt, wo sie von den Magnetfeldern abgeschirmt waren. Dann legten wir die Spule für das rechte Auge auf einen Gimbal, also ein Kunststoffgerüst mit drei kardanisch aufgehängten Achsen, in derselben Position wie auch das Auge sein würde und bestimmten die relativen Verstärkungen. Somit wurde also die Spule geeicht.

Das visuelle Ziel wurde mit einem Laser erzeugt, der von einem Zweiachsen-Spiegel-Galvanometer gesteuert wurde. Der Laserpunkt mit 0.25° Durchmesser wurde auf eine mitrotierende Leinwand, 0.59 m vom Probanden entfernt, projiziert. Mit dem Laserpunkt konnte die Blickrichtung kontrolliert werden, wobei durch das blinkende Licht – das in jeder Sekunde während 20 ms an war – eine Unterdrückung des Nystagmus durch Blickfixation vermieden wurde.

Durchführung

Die Versuche wurden im Dunkeln durchgeführt. Die Probanden wurden wie oben beschrieben auf dem Drehstuhl platziert und gesichert. Nach der Lokalanästhesie der Konjunktiva wurde die Linse mit künstlichen Tränen (Liquitears, Allergan, Schweiz) befeuchtet und ins rechte Auge eingesetzt. Die Spule wurde nochmals kalibriert durch Blick des Probanden in 9 verschiedene Richtungen. Aus diesen Blickänderungen liess sich auch Listing's Ebene errechnen (Hepp, 1990).

Um spontane Blickrichtungsnystagmen und die Zeitkonstante (T_c) des NI der Probanden zu erfassen, wurden sie aufgefordert, dem Laserpunkt auf einer 1.25 m entfernten Leinwand mit den Augen zu folgen. Dieser bewegte sich während einer Minute jeweils 25° nach links, geradeaus, 25° nach rechts und verweilte in jeder Position für 2 s. Diese Ruhebedingung wurde vor der Befestigung der mitrotierenden Leinwand auf einer teilkugelförmigen Leinwand durchgeführt, woraus sich die unterschiedlichen Abstände erklären.

Danach konnte mit dem eigentlichen Versuch begonnen werden: Der Stuhl wurde zunächst mit $101.8^{\circ}/s^2$ nach rechts auf $103.5^{\circ}/s$ beschleunigt, anschliessend mit einer Beschleunigung von $7.37^{\circ}/s^2$, welche pro Sekunde um $0.05^{\circ}/s^2$ gesteigert wurde, bis auf die Maximalgeschwindigkeit von $400^{\circ}/s$. Während dieser Beschleunigung blickte der Proband während je 2 s 25° nach links, geradeaus, 25° nach rechts, indem er mit dem Blick dem Laserpunkt auf der mitrotierenden Leinwand folgte. Die Maximalgeschwindigkeit wurde solange beibehalten, bis der Nystagmus verschwand. Darauf folgte eine Beschleunigung in den gleichen Schritten wie oben beschrieben in die Gegenrichtung bis auf eine Geschwindigkeit von $-400^{\circ}/s$. Der Durchgang der Geschwindigkeit durch den Nullpunkt darf bei anhaltender Beschleunigung nicht mit einem Stillstand verwechselt werden. Auch wenn theoretisch für den Bruchteil einer Sekunde die Geschwindigkeit auf Null absinkt, bleibt die Auslenkung der Cupula wegen der anhaltenden Beschleunigung konstant, wodurch dem Gehirn aufgrund der konstanten Änderung der Frequenz der Gleichgewichtsnerven eine konstante Geschwindigkeit suggeriert wird. Während der Beschleunigungsphase verfolgte der Proband wieder den Laserpunkt nach links, geradeaus, rechts, wobei die zweite Beschleunigungsphase doppelt so lange dauerte wie die erste. Mit der Endgeschwindigkeit wurde weitergedreht, bis der Nystagmus sich legte. Zum Ende wurde der Drehstuhl abgebremst mit $-100^{\circ}/s^2$ und AG beim postrotatorischen Nystagmus untersucht.

Datenanalyse

Analysiert wurden die Daten mittels MatLab Software (The MathWorks, Boston MA). Die Daten der Augenbewegungen werden gemäss der Rechte-Hand-Regel präsentiert: Positive Drehungen sind für torsional im Uhrzeigersinn (= oberer Augenpol zur rechten Seite des Probanden drehend), horizontal nach links und vertikal nach unten.

Wir verwendeten ein Programm, das die langsamen Phasen des Nystagmus aufgrund von Geschwindigkeits- und Störsignalkriterien automatisch erkannte (Holden et al., 1992). Anschliessend wurden manuell die automatisch gekennzeichneten Phasen korrigiert und Blinzelartefakte entfernt. In die Auswertungen wurde jede langsame Phase mit einer Mindestdauer von 100 ms in der horizontalen, vertikalen und torsionellen Komponente einbezogen. Langsame Phasen über 200 ms wurden unterteilt in zwei oder mehr kürzere Teile von mindestens 50 ms Dauer.

Für jede langsame Phase wurde die mittlere Augenposition und Geschwindigkeit (horizontal, vertikal und torsionell), welche in den nachfolgenden Analysen werden verwendet werden.

Um AG zu quantifizieren, wurde für alle Probanden die mittlere GLP jedes Nystagmus in Abhängigkeit der Augenposition aufgetragen. Siehe Abb. 5 als Beispiel mit repräsentativen Daten von Proband 1. Durch polynome Regression zweiten Grades durch alle Punkte konnte die Stärke von AG bestimmt werden. Man kann die Regressionsgleichung folgendermassen beschreiben:

$$\text{GLP} = \text{Bias} + \text{Steigung} * \text{Hp} + \text{H} * \text{H} * \text{Hp}^2$$

Der Bias entspricht dem gemittelten Wert der GLP beim Wert 0 auf der X-Achse und quantifiziert damit die horizontale Geschwindigkeit beim Blick geradeaus, weil in dieser Richtung theoretisch keine Einwirkung von AG auf die GLP vorhanden sein sollte. Die Steigung der Regressionsgleichung ist Ausdruck der Ausprägungsstärke von AG: Je negativer, desto stärker ändert sich die GLP positionsbedingt. $\text{H} * \text{H}$ bestimmt, ob die Regressionslinie gekurvt ist oder - beim Wert 0 - linear. $\text{H} * \text{H}$ beschreibt mit positivem Vorzeichen eine konkave Kurve, mit negativem Vorzeichen eine konvexe Kurve. Hp steht für die Position des Auges in der Horizontalen.

Da allgemein angenommen wird, dass der Nullpunkt des NI etwa beim Blick geradeaus liegt, gehen wir beim Geradeausblick von einer rein vestibulären Ursache des Nystagmus aus, also ohne Beitrag des NI. Die durch den NI ausgelöste Augengeschwindigkeit sehen wir als Referenzwert, englisch Intercept oder Bias, an. Während der Bias die Nystagmusgeschwindigkeit beim Geradeausblick angibt, entspricht der Intercept dem Wert, an dem eine lineare Regressionslinie durch die GLP bei verschiedenen Blickrichtungen den Nullpunkt, also den Blick geradeaus kreuzt. Dieser Wert sollte relativ exakt dem Intercept entsprechen, sofern der Nullpunkt des Integrators auch tatsächlich beim Blick geradeaus liegt. Da Bias und Intercept nur gering voneinander abweichen, wird im Folgenden zusammenfassend vom rein vestibulären Nystagmus (RVN) gesprochen.

Das früheste Auftreten von Nystagmus bzw. AG bestimmten wir beim ersten Auftreten eines statistisch signifikanten RVN bzw. Steigung während der ersten Minute der Beschleunigung. Analog wurde das letzte Auftreten von Nystagmus bzw. AG bestimmt.

Um zu beurteilen, ob sich der RVN und die Steigung über die Zeit ändern, was für eine Adaptation des NI sprechen würde, unterteilten wir die Daten der Beschleunigungsperioden je in zwei Hälften. Wir führten für jede Datenhälfte wiederum eine Regression zweiten Grades durch und verglichen die erhaltenen Parameter miteinander.

4. Resultate

4.1. Auftreten von Alexanders Gesetz (AG)

Bei allen 12 Probanden konnten wir während der ersten konstanten Beschleunigung, welche nach rechts erfolgte, AG beobachten. Damit konnten wir anders als Robinson et al. (1984) zeigen, dass AG auch bei gesunden Probanden während physiologischer vestibulärer Stimulation auftritt. Bei der zweiten nachfolgenden konstanten Beschleunigung nach links trat AG jedoch nur bei 5 der 12 Probanden auf. Für die nachfolgenden Auswertungen wurden die Daten von Proband 3 wie schon oben erwähnt wegen vestibulärer Asymmetrie ausgeschlossen, womit in 4 von 11 Experimenten (36%) AG auftrat. In Tab. 1 sind alle Probanden mit Angabe ob AG vorhanden war oder nicht dargestellt.

Proband	1. konstante Beschleunigung (nach rechts)		2. konstante Beschleunigung (nach links)	
	AG	Steigung [$^{\circ}/s/^{\circ}$]	AG	Steigung [$^{\circ}/s/^{\circ}$]
P1	Ja	-0.45**	Nein	-0.03
P2	Ja	-0.21**	Nein	-0.03
P3	Ja	-0.29**	Ja	-0.15**
P4	Ja	-0.39**	Ja	-0.11**
P5	Ja	-0.16**	Nein	-0.00
P6	Ja	-0.58**	Nein	-0.02
P7	Ja	-0.53**	Ja	-0.29**
P8	Ja	-0.25**	Ja	0.32**
P9	Ja	-0.32**	Nein	-0.00
P10	Ja	-0.28**	Nein	-0.02
P11	Ja	-0.51**	Nein	-0.06
P12	Ja	-0.54**	Ja	-0.14*

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Tab.1 Bei der ersten Beschleunigung zeigten alle 12 Probanden AG, in der zweiten Beschleunigung nur 5 Probanden. Die Steigung der linearen Regressionsgleichung über die Änderung der GLP in Abhängigkeit der Augenposition quantifiziert die Ausprägung von AG: Je negativer die Steigung, desto stärker AG.

4.2. Stärke des Nystagmus und AG

In unserem Experiment zeichneten wir die Augenposition in Abhängigkeit von der Zeit auf. Daraus leiteten wir die Geschwindigkeit über die Zeit ab. Wir berechneten wie zuvor beschrieben die mittlere Augenposition und die mittlere Geschwindigkeit in jeder langsamen Phase. Mit unserem Beschleunigungsmuster konnten wir in der ersten Beschleunigung über ungefähr 40 s einen mehr oder weniger konstanten Nystagmus hervorrufen, in der zweiten Beschleunigung dauerte der Nystagmus mit etwa 80 s doppelt so lange, war aber vergleichbar konstant. Indem wir die Daten für den Blick nach links, Mitte bzw. rechts in verschiedenen Farben aufzeichneten, konnten wir sehen, dass zumeist die Geschwindigkeit der langsamen Phase (GLP) beim Blick in Richtung schnelle Phase grösser war als beim Blick geradeaus. Beim Blick zur langsamen Phase war die GLP wie in AG beschrieben am kleinsten. Wie auch schon bei Patienten mit akuter Vestibulopathie beschrieben, nimmt die GLP bei Blick in Richtung der langsamen Phase stärker ab, als sie bei Blick in Richtung der schnellen Phase zunimmt. Es scheint sich damit auch bei den vestibulär gesunden Probanden eine Asymmetrie des NI für die horizontale Augenbewegung darzustellen.

In Abb. 1 sind die Daten der ersten konstanten Beschleunigung von Proband 1 dargestellt. Zum Vergleich sind in Abb. 2 die Daten des Probanden 1 in der 2. Beschleunigung, welche nach links erfolgte, dargestellt. Hier war AG nicht zu beobachten.

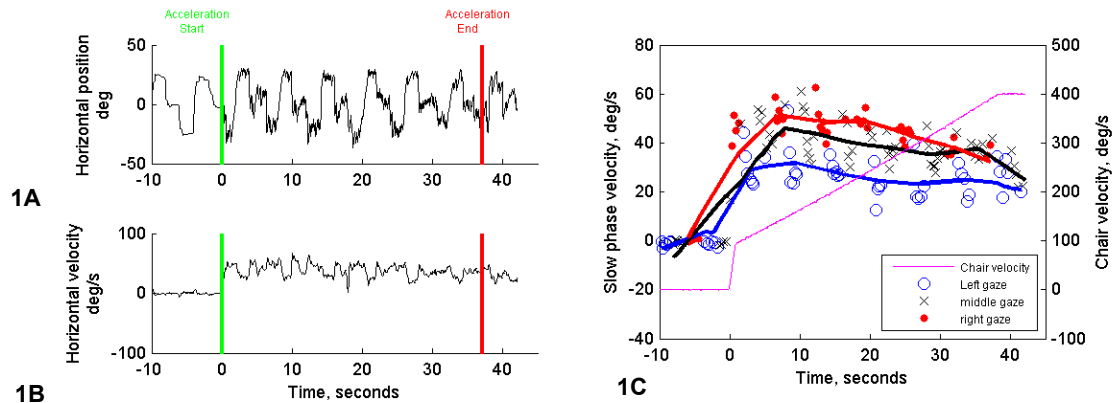


Abb.1A zeigt die Augenposition, während der Laserpunkt von 25° links zur Mitte und nach 25° rechts mit den Augen verfolgt wird. Der Rechtsnystagmus ist gemäss AG stärker beim Blick nach rechts und schwächer beim Blick nach links. X-Achse: Zeit in Sekunden, Y-Achse: horizontale Position in Grad. Positive Werte bedeuten linke Augenposition/Richtung (nach rechter Hand Regel).

Abb.1B zeigt die horizontale Geschwindigkeit in Grad pro Sekunde (Y-Achse) über die Zeit in Sekunden (X-Achse).

Abb.1C GLP in °/s aufgeteilt in 3 Farben, je eine Farbe für die GLP für eine der drei Blickrichtungen. Die farbigen Linien zeigen den zeitkorrelierten statistischen Mittelwert der GLP an. Damit kann man sehen, wie sich die GLP in Abhängigkeit der Blickrichtung unterscheidet. Blau: links, schwarz: Mitte, rot: rechts. Die Drehgeschwindigkeit in °/s des Stuhls wurde ebenfalls eingetragen, positive Werte bedeuten Drehrichtung nach rechts. Bei Drehrichtung nach rechts ergibt das einen Rechtsnystagmus, dessen GLP beim Blick nach rechts am grössten ist. Die Änderung der GLP ist bei Blick in Richtung der langsamen Phase des Nystagmus deutlich grösser als bei Blick in Richtung der schnellen Phase.

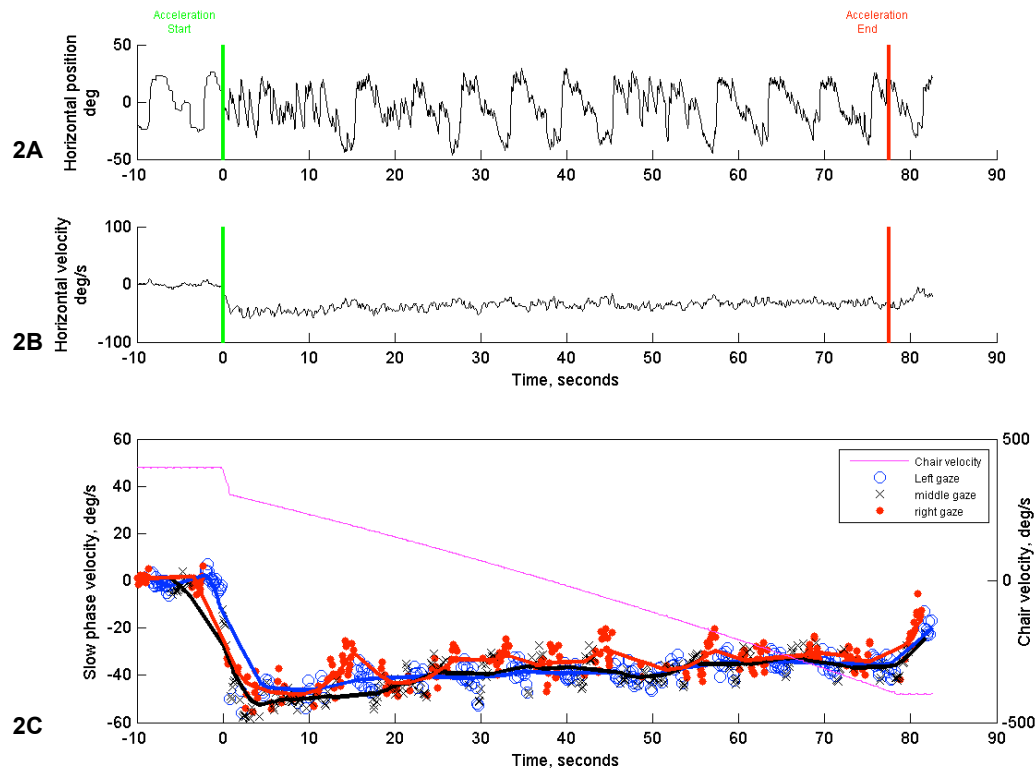


Abb.2 Da die Beschleunigung diesmal nach links erfolgte, müsste bei geltendem AG die GLP beim Blick nach links am grössten sein. Bei diesem Probanden sieht man in 2C aber, dass die Werte der roten und blauen Linie sich weniger stark voneinander unterscheiden und die Linien sich zudem schneiden. AG ist hier nicht nachzuweisen.

In Abb. 3 sind die Daten des Probanden 4, bei dem in beiden Drehrichtungen AG auftrat, ersichtlich. Die Änderung der GLP ist eher symmetrisch als bei Proband 1 in Abb. 2. In Abb. 4 sind die Daten der übrigen Probanden dargestellt.

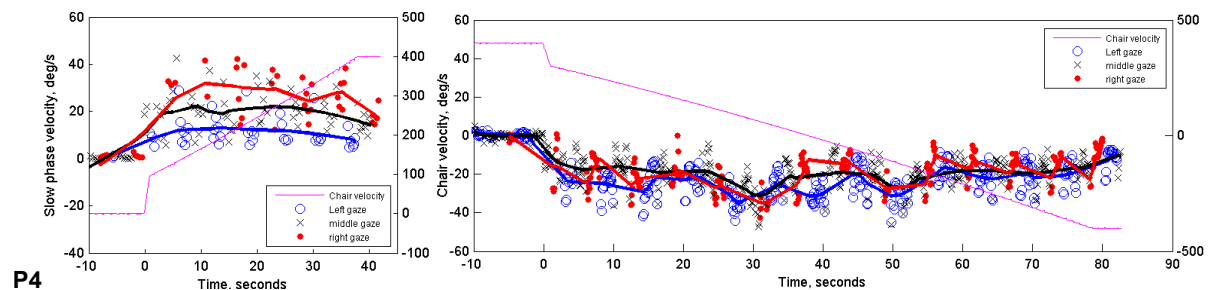
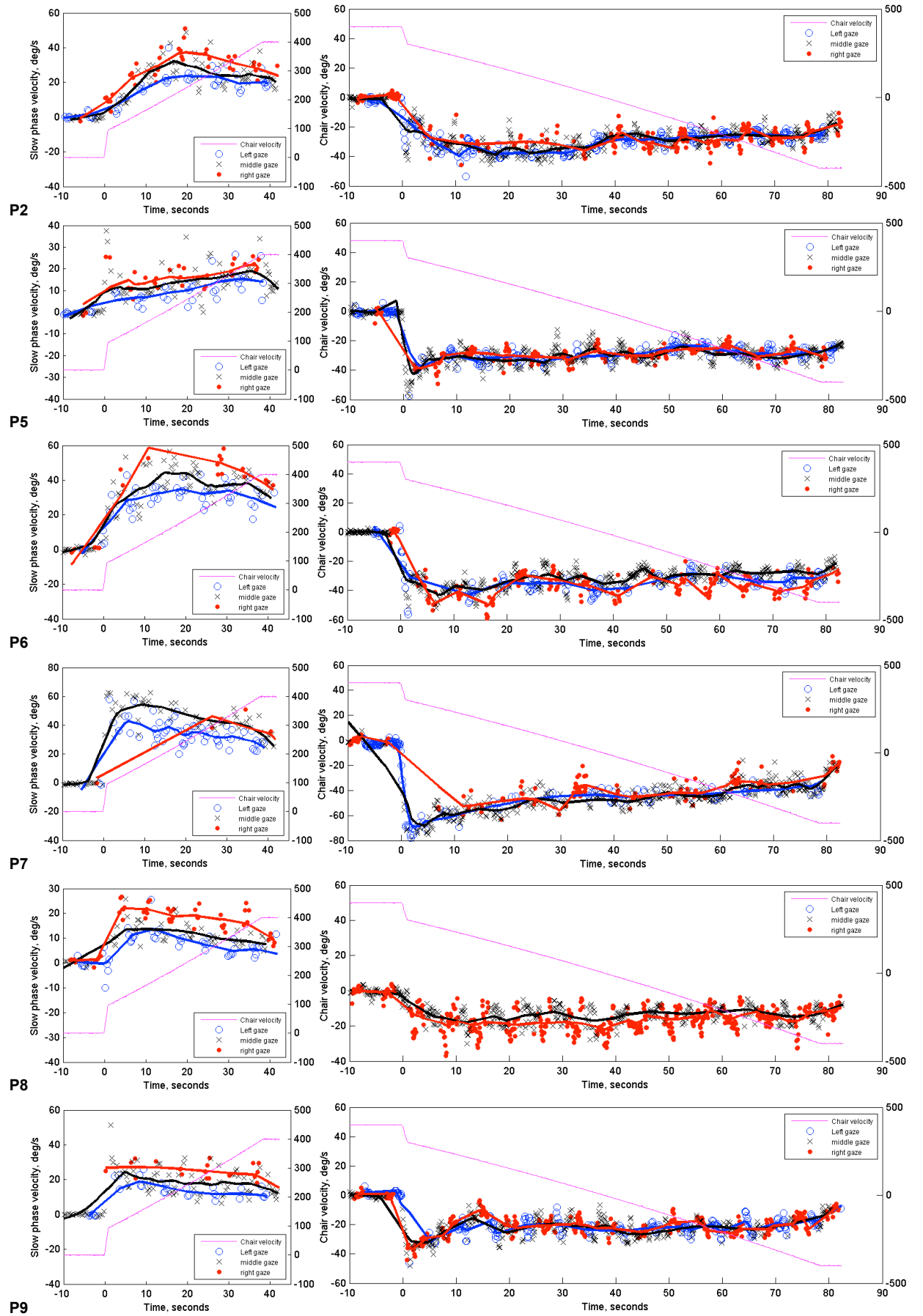


Abb.3 Die GLP während der ersten und zweiten Beschleunigung sind nach Blickrichtung aufgeteilt über die Zeit aufgetragen. Bei Proband 4 trat AG in beiden Drehrichtungen auf.



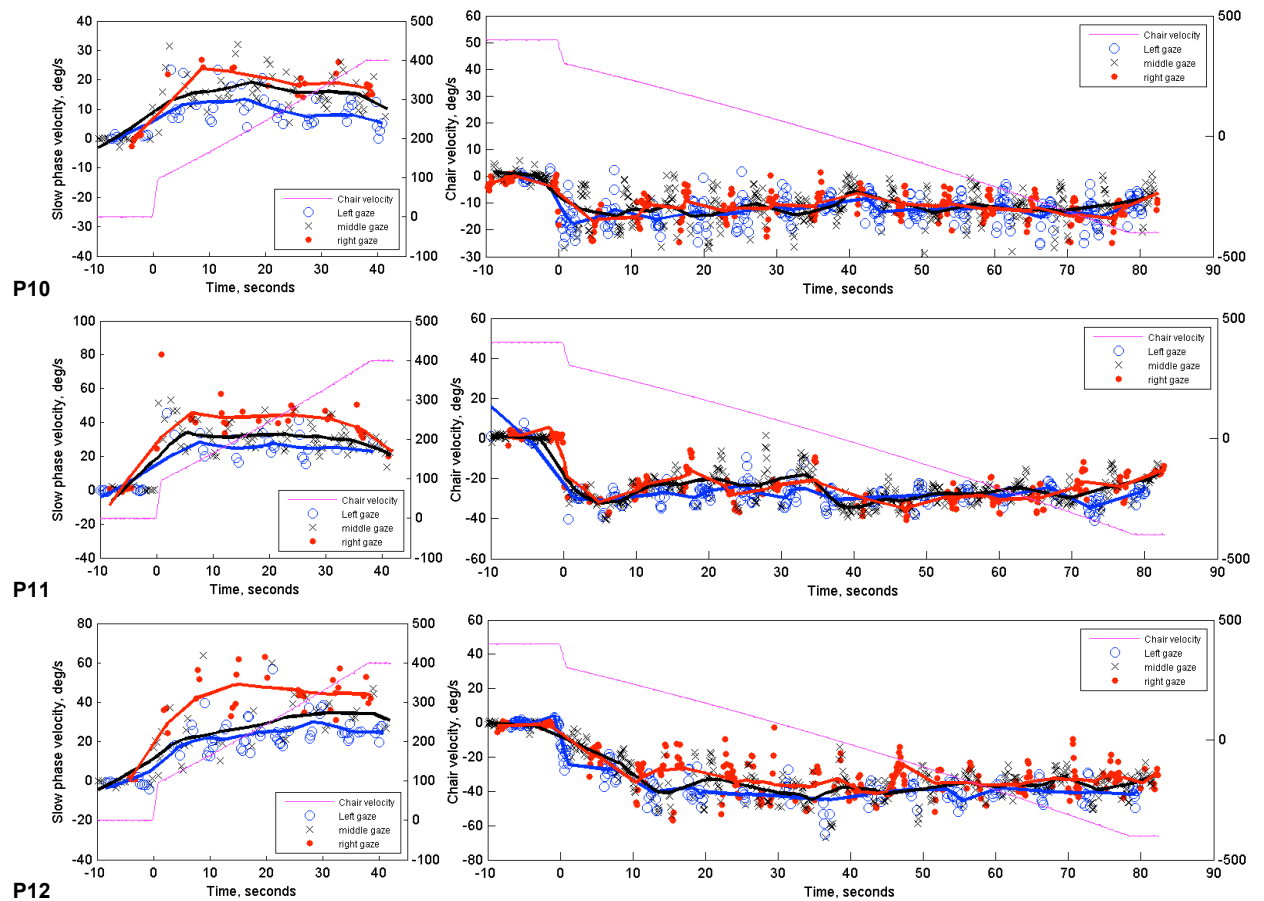
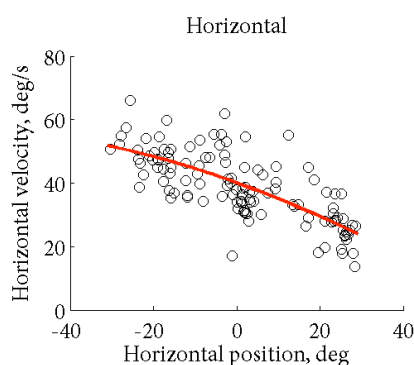


Abb.4 Die GLP beider Beschleunigungen in Abhängigkeit der Zeit von Proband 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 und 12 sind in obigen Graphiken dargestellt. Nur Probanden 7, 8 und 12 zeigten AG in beiden Beschleunigungen, wobei Proband. 8 nicht genug weit nach links geschaut hat und die blauen Markierungen hierfür nun in der Graphik fehlen. Bei den übrigen Probanden war AG einzig in der ersten Beschleunigung vorhanden.

Wir berechneten die Drift im Dunklen und in Ruhe, um zu beurteilen, ob die erhaltenen Werte der Beschleunigungsphase auch signifikant verschieden waren von den Ausgangswerten. Diese Kontrollwerte stammen aus dem Teil des Experimentes, in dem die Probanden während einer Minute einen Laserpunkt 25° links, geradeaus und 25° rechts auf einer 1.25 m entfernten Leinwand für jeweils 2 s fixierten. Auch da wurde für alle GLP eine polynome Regression zweiten Grades durchgeführt (Gleichung: $GLP = \text{Bias} + \text{Steigung} * Hp + H * H * Hp^2$). Der Bias (Abb. 5) ist hier Ausdruck der Drift in Ruhe bei Geradeausblick. Über alle Probanden gemittelt betrug die GLP $-0.26^\circ/\text{s}$, die Steigung -0.02 und $H * H$ 0. Dies ergibt für den NI im Mittel eine Zeitkonstante von 170.8 s in Ruhe (Standardabweichung 188.7, 95%-Konfidenzintervall $[-0.86; 0.34]$, Spannweite 483.3). Somit war die Driftgeschwindigkeit sehr klein mit minimaler Abhängigkeit von der horizontalen Position, jedoch noch signifikant verschieden von Null ($p < 0.05$). Das spricht dafür, dass der Nullwert des NI nicht exakt beim Blick geradeaus liegt, zumindest aber auch nicht weit davon weg.



	mit Beschleunigung	[95%-Konfidenzintervall]		Standardabweichung	T	p	in Ruhe	T*	p*
Bias [$^\circ/\text{s}$]	39.71	[37.80	41.62]	0.96	41.2	0.00	0.55	41.8	0.00
Steigung [$^\circ/\text{s}/^\circ$]	-0.45	[-0.53	-0.37]	0.04	-11.2	0.00	-0.03	-10.4	0.00
$H * H$	-0.01	[-0.01	0.00]	0.00	-2.0	0.04	0.00	-2.0	0.04
$F = 73.58$ ($p < 0.01$)									
$R^2 = 0.56$									

Abb.5 Die mittleren GLP jedes Nystagmus von Proband 1 in der ersten konstanten Beschleunigung sind in Abhängigkeit der Augenposition als Kreise aufgetragen. Positive Werte bedeuten Augenposition links, negative Augenposition rechts. Die Spalten mit * geben an, ob die erhaltenen Werte aus der Beschleunigung signifikant verschieden von unseren Kontrollwerten waren, welche wir in Ruhe beim Geradeausblick erhalten hatten. T, p = T- bzw. p-Werte für die aus der Regression erhaltenen Parameter Bias, Steigung und $H * H$. T*, p* = T- bzw. p-Werte zur Frage, ob die berechneten Regressionswerte signifikant verschieden von den Werten in Ruhe sind. Rote Kurve = Regressionslinie zweiten Grades über alle Werte der GLP.

In Tab. 2A sind die Werte für Steigung und RVN aller Probanden in der ersten Beschleunigung dargestellt. Alle 12 Probanden zeigten eine Steigung signifikant unterschiedlich von 0, was für ein Vorkommen von AG spricht. An den RVN ist erkennbar, dass die Probanden bei gleichem Drehreiz interindividuell unterschiedliche Augengeschwindigkeiten hatten: Proband 3, 5, 8 und 10 hatten viel kleinere Geschwindigkeiten als die anderen (Minimum $2^{\circ}/s$, Maximum $48^{\circ}/s$) Tab. 2B zeigt analog die Werte der zweiten Beschleunigung an (Minimum $-12^{\circ}/s$, Maximum $-47^{\circ}/s$). Intraindividuell grosse Unterschiede zwischen der ersten und zweiten Beschleunigung wurden bei Proband 3 und 5 beobachtet ($2^{\circ}/s$ bzw. $16^{\circ}/s$ bei der ersten Beschleunigung, $-23^{\circ}/s$ bzw. $-30^{\circ}/s$ bei der zweiten Beschleunigung). Dies ist möglicherweise auf eine unterschiedliche Empfindlichkeit der beiden Vestibularapparate zurückzuführen, wobei Proband 3 eine so geringe Geschwindigkeit zeigte, dass wir von einem einseitigen vestibulären Defizit ausgingen und dessen Daten von den folgenden Analysen ausschlossen. Abb. 6 zeigt die individuellen Werte als Graphik.

Die Werte für die Steigung (Einheit $^{\circ}/s/^{\circ}$) in der ersten Beschleunigung variierten zwischen -0.16 und -0.58 mit einem Median von -0.39 . und einem Durchschnittswert von -0.38 . Berechnet man für jeden Probanden die individuelle Zeitkonstante (T_c) für den neuralen Integrator (NI) mit $1/\text{Steigung}$, ergibt dies bei unseren Probanden einen Mittelwert für T_c von 3.0 s (Standardabweichung 1.4 , 95%-Konfidenzintervall $[2.2; 4.0]$). Bei einer vor der Drehung in Ruhe gemessenen T_c von durchschnittlich 170.8 s, ergibt das im Durchschnitt eine Reduktion um 167.8 s (Standardabweichung 188.7 , 95%-Konfidenzintervall $[-209.3; 544.7]$, Spannweite 483.3). Zum Vergleich: Hegemann et al. (2007) erhielten bei Patienten mit akuter einseitiger vestibulärer Unterfunktion für T_c 10 s, Becker & Klein (1973) fanden bei Gesunden Werte zwischen 12.5 s und 62.5 s. Der RVN (Einheit $^{\circ}/s$) bewegte sich bei unseren Probanden zwischen 13 und 48 , mit einem Durchschnittswert und Median von 25 .

In der zweiten Beschleunigung nahm die Steigung Werte zwischen -0.29 und 0.32 an, mit einem Mittel von -0.04 und einem Median von -0.03 . Das Mittel bzw. der Median nur für die signifikanten Werte betrugen -0.05 bzw. -0.12 . Der RVN bewegte sich zwischen -47 und -12 , mit einem Mittel von -28 und einem Median von -30 . Für die T_c ergab sich ein Mittelwert von 93.5 s (Standardabweichung 188.3 , 95%-Konfidenzintervall $[-17.7; 204.9]$), was eine durchschnittliche Reduktion um 77.2 s gegenüber T_c in Ruhe ergibt (Standardabweichung 225.7 , 95%-Konfidenzintervall $[-374.4; 528.6]$, Spannweite 749.7).

2A. 1. Beschleunigung

Proband	Steigung signifikant	Steigung bester Wert [°/s/°]	RVN bester Wert [°/s]
P1	Ja	-0.45**	40**
P2	Ja	-0.21**	25**
P3	Ja	-0.29#**	2#*
P4	Ja	-0.39**	21**
P5	Ja	-0.16**	16**
P6	Ja	-0.58**	39**
P7	Ja	-0.53**	48**
P8	Ja	-0.25**	13**
P9	Ja	-0.32**	20**
P10	Ja	-0.28**	17**
P11	Ja	-0.51**	33**
P12	Ja	-0.55**	32**
Mittelwert		-0.38	25
Median		-0.39	25

Für Mittelwert und Median wurde Proband 3 nicht berücksichtigt

* p<0.05; ** p<0.01

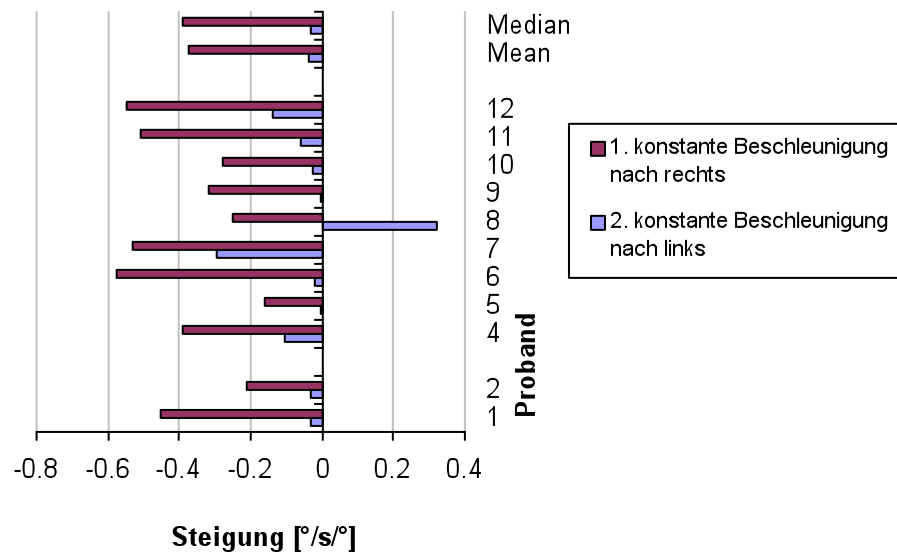
2B. 2. Beschleunigung

Proband	Steigung signifikant	Steigung bester Wert [°/s/°]	RVN bester Wert [°/s]
P1		-0.03	-40**
P2		-0.03	-30**
P3	Ja	-0.15 ^{#**}	-23 ^{#**}
P4	Ja	-0.11**	-21**
P5		-0.00	-30**
P6		-0.02	-32**
P7	Ja	-0.29**	-47**
P8	Ja	0.32**	-13**
P9		-0.00	-23**
P10		-0.02	-12**
P11		-0.06	-27**
P12	Ja	-0.14*	-36**
Mittelwert		-0.04 (-0.05)	-28 (-30)
Median		-0.03 (-0.12)	-30 (-28)

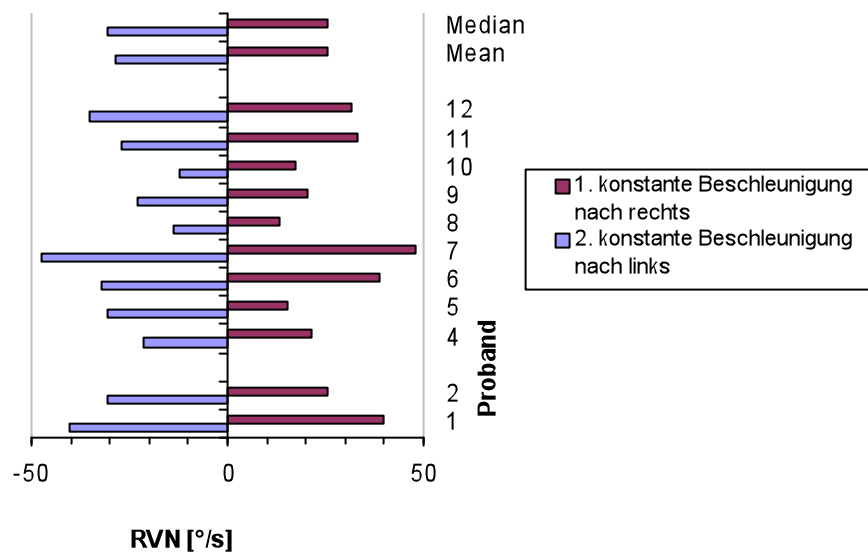
Für Mittelwert und Median wurde Proband 3 nicht berücksichtigt

* p<0.05; ** p<0.01

Tab.2A Erste konstante Beschleunigung nach rechts. **B** Zweite konstante Beschleunigung nach links. Bei allen 12 Probanden wurde in der ersten Beschleunigungsphase AG nachgewiesen, welches hier durch eine Steigung signifikant verschieden von 0 ersichtlich ist. Je stärker negativ die Steigung, desto ausgeprägter AG. Der RVN steht hier für die horizontale Augengeschwindigkeit beim Blick geradeaus. Diese ist trotz gleichem Reiz bei allen Probanden individuell unterschiedlich. In der zweiten Beschleunigungsphase wurde AG nur bei 5 Probanden beobachtet. In Klammern Mittelwert und Median nur aus den signifikanten Werten.



6A



6B

Abb.6 Zur Illustration sind die Werte für **A** Steigung und **B** RVN beider Beschleunigungsphasen jedes Probanden gegenübergestellt, ebenso sind der Mittelwert (Mean) und Median aufgetragen.

4.3. Zeitliches Auftreten von AG – Ist AG ein adaptiver Prozess?

Robinson et al. (1984) beobachteten das erste Auftreten von AG mit einer Latenzzeit von 25 s nach dem Auftreten des ersten Nystagmus. Eine Latenzzeit signifikant verschieden von 0 würde eher dafür sprechen, dass AG ein adaptiver Prozess an eine anhaltende vestibuläre Tonusdifferenz ist. Dabei wird nach der Hypothese von Robinson et al. (1984) der vestibuläre Nystagmus zusätzlich von einem Blickrichtungsnystagmus überlagert. In der ersten Beschleunigungsphase unseres Experiments beträgt die mittlere Latenzzeit 0.5 s, ist also bedeutend kürzer als von Robinson et al. (1984) beobachtet, wobei eigentlich bei allen bis auf einen Probanden AG sofort vorhanden war. In der zweiten Beschleunigungsphase zeigten total nur 4 Probanden signifikant AG, die mittlere Latenzzeit aller Probanden, bei denen eine Steigung gemessen wurde, liegt allerdings mit ca. 19 s schon deutlich näher an dem von Robinson et al. (1984) gemessenen Wert. In Tab. 3 sind die Latenzzeiten jedes Probanden aufgelistet.

Zusätzlich führten wir für die erste und zweite Hälfte der Beschleunigungsphasen jeweils getrennt eine Regression zweiten Grades durch, um zu sehen, ob über die Zeit eine Änderung des RVN und der Stärke von AG feststellbar ist. Es war jedoch keine signifikante Differenz zu finden. In der ersten Beschleunigung nahm der RVN um durchschnittlich $0.2^{\circ}/s$ ab ($t = 0.12$ und $p = 0.9$), die Steigung um $0.09^{\circ}/s/^{\circ}$ zu ($t = 1.4$ und $p = 0.2$), der Wert für die Nichtlinearität, also H^*H um 0.01 ab ($t = 1.5$ und $p = 0.2$). In der zweiten Beschleunigung nahm der RVN um durchschnittlich $3^{\circ}/s$ ab ($t = 2.2$; $p > 0.05$), die Steigung -0.01 zu ($t = 0.0$; $p > 0.5$), und H^*H blieb unverändert bei 0.00 ($t = 0.6$; $p = 0.6$). Dies weist darauf hin, dass sich der NI im Verlauf nicht relevant ändert, dass also keine Adaptation stattfindet.

1. Beschleunigung

Proband	1. GLP [°/s]	Zeit der 1. GLP [s]	Steigung [°/s/°]	Zeit der 1. Steigung [s]	Latenz [s]
P 1	51	4.7	-0.44	4.7	0
P 2	13	4.3	-0.46	4.3	0
P 4	22	4.5	-0.54	4.5	0
P 5	9	4.1	-0.20	10.0	5.9
P 6	34	6.1	-0.56	6.1	0
P 7	53	4.3	-0.73	4.3	0
P 8	17	5.4	-0.31	5.4	0
P 9	24	6.0	-0.26	6.0	0
P 10	18	5.9	-0.43	5.9	0
P 11	34	5.7	-0.48	5.7	0
P 12	33	5.1	-0.77	5.1	0
Mittelwert	26	5	-0.46	5.5	0.5

Tab.3A 1. GLP = Geschwindigkeit der ersten messbaren langsamen Phase des Nystagmus beim Blick geradeaus. Zeit der 1. GLP = Zeit der Messung der ersten GLP. Steigung = Wert der erst gemessenen Steigung. Zeit der 1. Steigung = Zeit der Messung der ersten Steigung. Latenz = Zeit zwischen der Messung der ersten GLP und der ersten Steigung. Die mittlere Latenzzeit für das Auftreten von AG nach der ersten signifikant gemessenen GLP ist mit 0.5 s bedeutend geringer als von Robinson et al. 1984 beobachtet.

2. Beschleunigung

Proband	1. GLP [°/s]	Zeit der 1. GLP [s]	Steigung [°/s/°]	Zeit der 1. Steigung [s]	Latenz [s]
P 1	-50	5.97	-0.20	41.89	35.9
P 2	-32	5.99	-0.31	29.86	23.9
P 4	-18	4.85	-0.20	4.85	0
P 5	-35	4.32	kein Wert	kein Wert	kein Wert
P 6	-39	4.12	0.29	16.56	12.4
P 7	-64	4.73	-0.37	58.83	54.1
P 8	-15	4.38	0.80	4.38	0
P 9	-29	4.52	-0.16	10.58	6.1
P 10	-14	4.61	kein Wert	kein Wert	kein Wert
P 11	-32	4.46	-0.26	16.51	12.1
P 12	-23	5.61	-0.57	35.56	30.0
Mittelwert	-31	4.8	-0.11	24	19.0

Tab.3B 1. GLP = Geschwindigkeit der ersten messbaren langsamen Phase des Nystagmus beim Blick geradeaus. Zeit der 1. GLP = Zeit der Messung der ersten GLP. Steigung = Wert der erst gemessenen Steigung. Zeit der 1. Steigung = Zeit der Messung der ersten Steigung. Latenz = Zeit zwischen der Messung der ersten GLP und der ersten Steigung. Für die 2. Beschleunigung ist die mittlere Latenzzeit mit 18 s länger, jedoch nur aus Probanden berechnet, bei denen auch ein Wert für die Steigung messbar war.

4.4. Ende des Nystagmus und AG

Wir haben die Zeitkonstante bestimmt, mit welcher die Stärke von AG abnimmt, nachdem die Beschleunigung gestoppt wurde.

In Abb. 7 ist der Verlauf sowohl der GLP wie auch der Steigung in Abhängigkeit der Zeit nach Ende der Beschleunigung für Proband 1 und 4 jeweils nach der ersten und zweiten Beschleunigungsphase dargestellt. Nach Ende einer Beschleunigung nimmt die GLP des sogenannten postrotatorischen Nystagmus I exponentiell ab. Daraufhin wechselt die Richtung des Nystagmus und kehrt dann langsam exponentiell auf Null zurück, auch postrotatorischer Nystagmus II genannt. Dieses Verhalten haben wir mit Hilfe doppelter Exponentialfunktionen beschrieben.

So wurde zum Beispiel bei Proband 1 für die Amplitude (A_1), von der aus die GLP des postrotatorischen Nystagmus I abfiel, $47.5^\circ/\text{s}$ berechnet. Die GLP nahm mit einer Zeitkonstante (T_1) von 13.9 s ab. Für den postrotatorischen Nystagmus II war die Amplitude (A_2) $-18.7^\circ/\text{s}$ und die Zeitkonstante (T_2) mit 90.1 s viel länger, also war der Nystagmus weniger als halb so stark bei etwa siebenfacher Zeitkonstante.

Diese Werte wurden über alle Probanden sowohl für das Verhalten der GLP wie auch der Steigung gemittelt (Tab. 4). Nach der ersten Beschleunigung ergaben sich für die GLP T_1 im Mittel 14 s (Minimum 12 s, Maximum 21 s), und für T_2 113 s (Minimum 82 s, Maximum 170 s). Für die Steigung war T_1 11 s (Minimum 0 s, Maximum 46 s) und T_2 99 s (Minimum 94 s, Maximum 111 s). Da die Amplitude für den zweiten Parameter bei der Steigung mit einem Mittel von $-0.01^\circ/\text{s}$ nicht signifikant verschieden von Null war, ist dieser Teil der Gleichung mit T_2 vernachlässigbar. Die ähnlichen Werte für T_1 von GLP und Steigung deuten darauf hin, dass AG verschwindet, sobald der Nystagmus ebenfalls abgeklungen ist.

Nach der zweiten Beschleunigung waren die mittleren Werte der GLP für A_1 $-57^\circ/\text{s}$, T_1 17 s, T_2 76 s. Für die Steigung war A_1 mit $0.35^\circ/\text{s}$ nicht signifikant, T_1 hatte jedoch unerwarteterweise mit 34 s und T_2 mit 100 s eindeutig signifikante Werte.

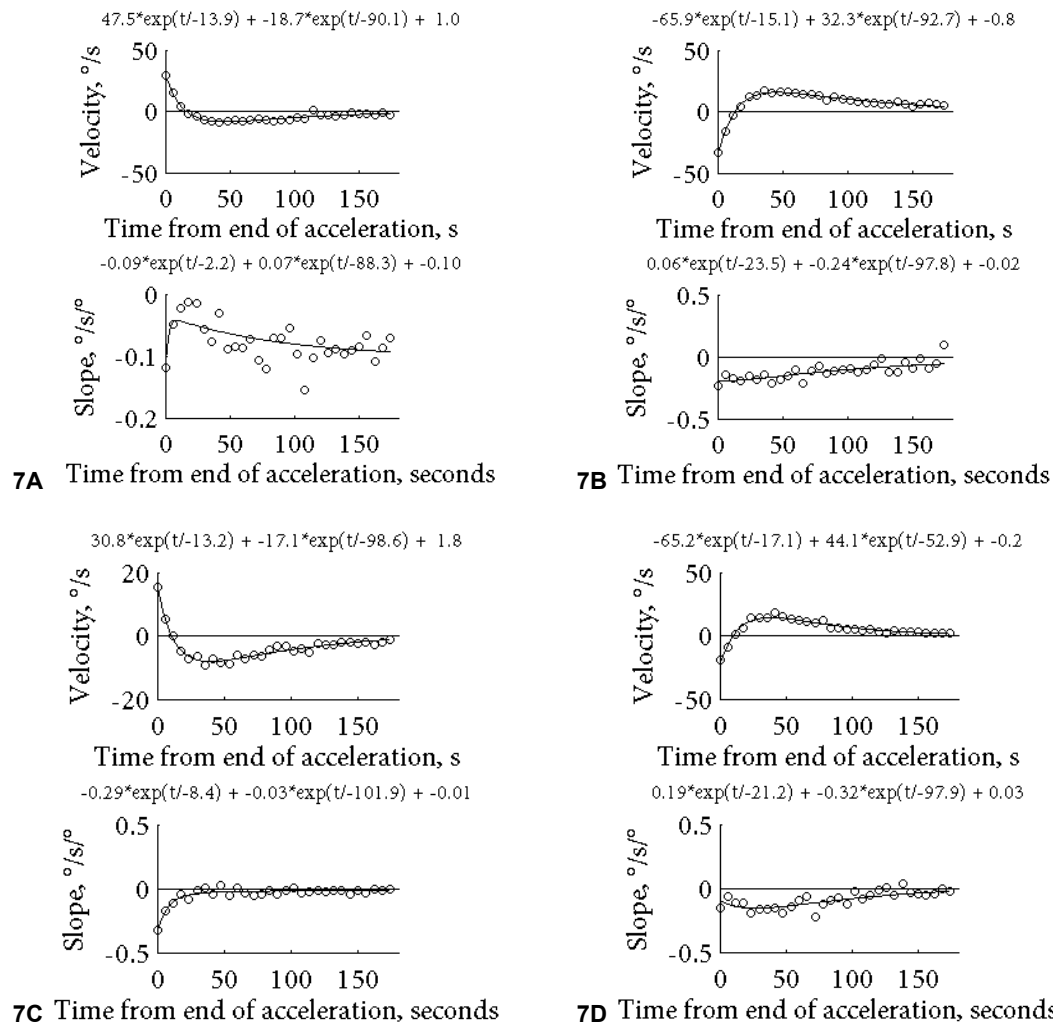


Abb.7. A+B Proband 1 während 1. bzw. 2. Beschleunigung. **C+D** Proband 4 während 1. bzw. 2. Beschleunigung.

X-Achse: Zeit nach Ende der Beschleunigung in Sekunden. Y-Achse oben: GLP des Nystagmus in °/s. Y-Achse unten: Steigung in °/s/°.

	A ₁	T ₁	A ₂	T ₂
1. Beschleunigung				
GLP	34 °/s	14.0 s	-17 °/s	112.9 s
Steigung	-0.21 °/s/°	11.3 s	-0.01 °/s/°	99.1 s
2. Beschleunigung				
GLP	-57 °/s	16.6 s	35 °/s	75.7 s
Steigung	0.35 °/s/°	34.3 s	-0.44 °/s/°	100.2 s

Tab.4 Parameter der doppelten Exponentialgleichungen je für den Verlauf von GLP und Steigung nach Ende der 1. bzw. 2. Beschleunigung. A = Amplitude, T = Zeitkonstante

4.5. Ist AG linear abhängig von der Stärke des Nystagmus?

Hegemann et al. (2007) beobachteten eine signifikante Korrelation zwischen AG und der Stärke des Nystagmus. In der Kalorik erschien der Zusammenhang zunächst linear abhängig von der GLP, bei Darstellung der Zeitkonstanten (T_c) in Abhängigkeit von der GLP zeigte sich aber eher eine Asymptote, also ein nicht linearer Zusammenhang. In den Abb. 8 und 9 wurden die individuellen Steigungen sowie die T_c ebenfalls in Abhängigkeit des RVN aufgetragen und nach einer Korrelation gesucht.

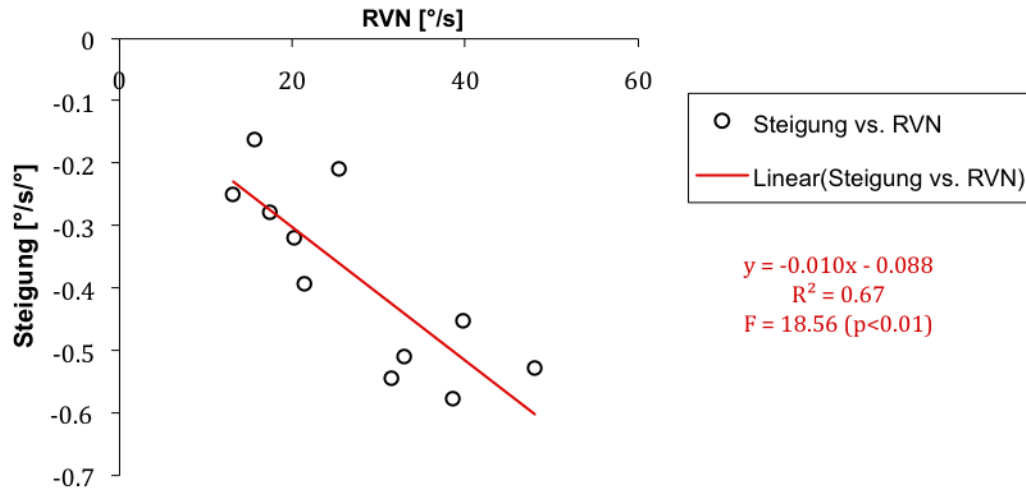


Abb.8A 1. Konstante Beschleunigung: Die Steigung (\triangle Stärke von AG) jedes Probanden ist in Abhängigkeit vom RVN (\triangle durchschnittliche GLP bei Geradeausblick) aufgetragen. Es zeigt sich eine signifikante lineare Abhängigkeit der Steigung vom RVN mit signifikantem F-Test ($F = 18.56$ bei einem kritischen F-Wert von 5.12).

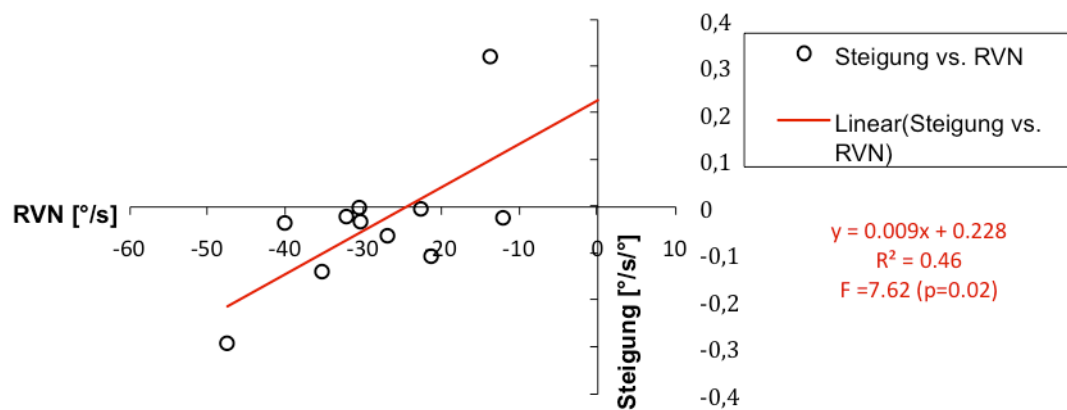


Abb.8B 2. Konstante Beschleunigung: Die Steigung (\triangle Stärke von AG) jedes Probanden ist in Abhängigkeit vom RVN (\triangle durchschnittliche GLP bei Geradeausblick) aufgetragen. Auch hier zeigt die Steigung eine lineare Abhängigkeit vom RVN ($F = 7.62$ bei einem kritischen F-Wert von 5.12).

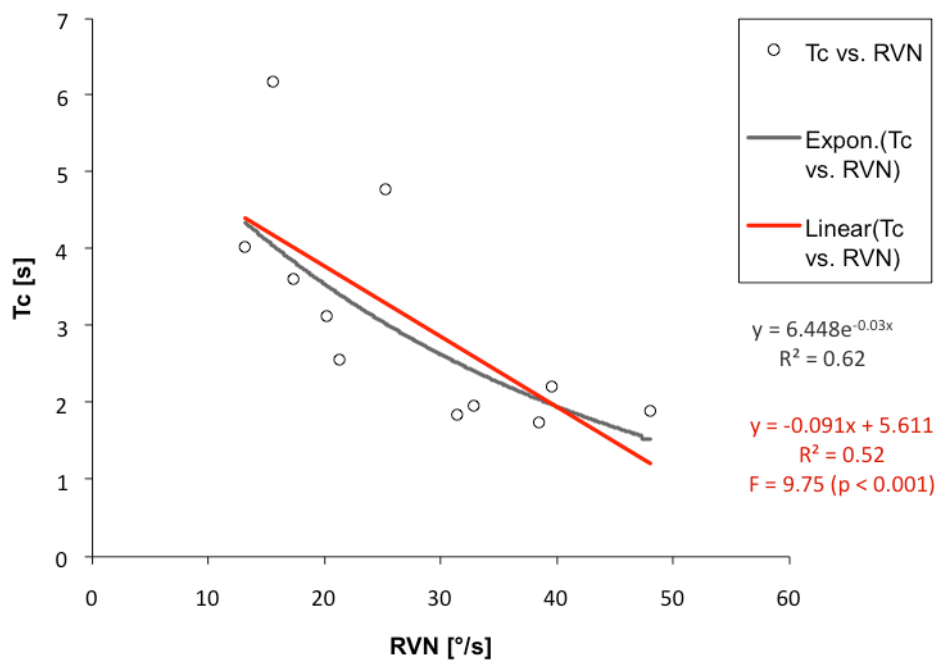


Abb.9A Es zeigte sich eine lineare Abhängigkeit der Zeitkonstante des NI ($T_c = 1/\text{Steigung}$) vom RVN in der 1. Beschleunigung ($F = 9.75$ bei einem kritischen F-Wert von 5.117). Die exponentielle Funktion beschreibt mit einem $R^2 = 0.6$ die Abhängigkeit der T_c vom RVN etwas besser.

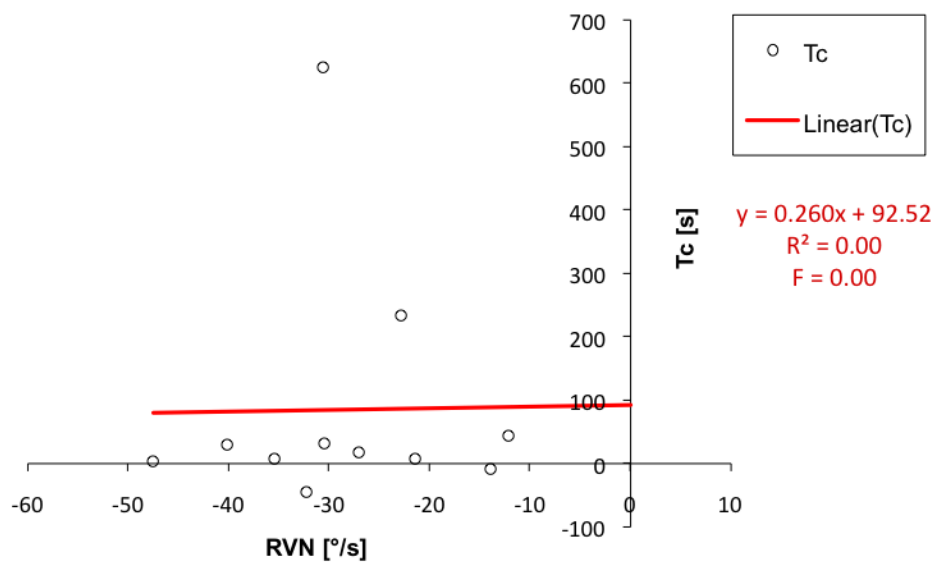


Abb.9B In der 2. Beschleunigung zeigte sich keine lineare Abhängigkeit der Zeitkonstante des NI ($T_c = 1/\text{Steigung}$) vom RVN.

4.6. Ist AG linear abhängig von der horizontalen Position?

Bei Patienten mit einem Vestibularisausfall verläuft die Abhängigkeit von AG bezüglich der horizontalen Augenposition gemäss kürzlich publizierter Arbeiten gekrümmt: Beschreibungen von AG an Patienten mit akuter vestibulärer Tonusasymmetrie (Hegemann et al., 2007; Bockisch & Hegemann, 2008) zeigten, dass die Geschwindigkeit beim Blick in Richtung der langsamen Phase zwar abnahm, jedoch in Richtung der schnellen Phase weniger stark oder sogar überhaupt nicht zunahm. Bei zwei Patienten wurde sogar in beide Richtungen eine Abnahme beobachtet.

In unserem Experiment war in der ersten bzw. zweiten konstanten Beschleunigung bei 2 bzw. 5 Probanden eine signifikant gekrümmte Regressionslinie vorhanden. Siehe Tab. 5 für die Werte der einzelnen Probanden. Die illustrative Darstellung einer polynomen Regression zweiten Grades am Beispiel des Probanden 1 wurde in Abb. 5 bereits aufgeführt.

Der Mittelwert für den Parameter H^*H , welcher die Krümmung der Regressionsgleichung bestimmt, über allen Probanden war mit 0.00 für beide Beschleunigungsrichtungen jedoch nicht signifikant ungleich Null, womit insgesamt eher von einer linearen Regression auszugehen ist.

Proband	1. Beschleunigung		2. Beschleunigung	
	Signifikant	H*H	Signifikant	H*H
P1	Ja	-0.01*	Ja	0.01**
P2	Nein	0.00	Ja	0.01**
P4	Nein	0.00	Nein	0.00
P5	Nein	-0.01	Ja	0.01**
P6	Nein	0.01	Ja	-0.01**
P7	Ja	-0.02*	Nein	0.01
P8	Nein	0.00	Ja	0.01**
P9	Nein	0.00	Ja	0.00
P10	Nein	0.00	Nein	0.00
P11	Nein	0.01	Nein	0.00
P12	Nein	0.01	Nein	0.00
Mittelwert	0.00 (-0.02)		0.00 (0.01)	
Median	0.00 (-0.02)		0.01 (0.01)	

*p<0.5; **p<0.01

Tab.5 H*H ist der Parameter in der Regressionsgleichung, welche die Krümmung der Gleichung bestimmt. Je grösser der absolute Wert, desto ausgeprägter die Krümmung, wobei sie bei negativem Wert konkav und bei positivem Wert konvex ist. In der 1. Beschleunigung wäre eine konkave Krümmung für die Blickstabilisation nach lateral am günstigsten, in der 2. Beschleunigung eine konvexe. In der ersten Beschleunigung ist H*H nur bei 2 Probanden signifikant verschieden von 0, in der zweiten Beschleunigung hingegen bei 5 Probanden. In Klammern Mittelwert und Median nur der signifikanten Werte.

In einer anderen Darstellung mit linearer Regression - am Beispiel der Probanden 4 und 7 in Abb. 10 - wird je eine Regression für die Daten in den Blickrichtungen nach rechts und nach links durchgeführt. Man kann die Regressionslinien mit folgender Gleichung ausdrücken:

Geschwindigkeit (V) = RVN + Steigung * Horizontale Position (Hp)

Im Beispiel für die Probanden 4 und 7 wären es folgende zwei Gleichungen:

Proband 4

$$VI = (20.15 + -0.45 * Hp) \text{ } ^\circ/\text{s}$$

$$Vr = (21.58 + 0.44 * Hp) \text{ } ^\circ/\text{s}$$

Proband 7

$$VI = (46.04 + -0.71 * Hp) \text{ } ^\circ/\text{s}$$

$$Vr = (53.99 + 0.54 * Hp) \text{ } ^\circ/\text{s}$$

VI steht für Geschwindigkeit bei Linksblick, Vr bei Rechtsblick. Nun kann man vergleichen, ob die Differenz der Parameter aus den Gleichungen Vr und VI für die Steigung signifikant unterschiedlich von 0 ist: Für Proband 4 also $21.58 - 20.15 = 1.43$. Ebenso werden die Parameter beider Gleichungen für den RVN verglichen. Eine Differenz der Parameter würde dafür sprechen, dass AG nicht linear abhängig von der horizontalen Position ist und somit nicht mit einer einzigen linearen Regressionsgleichung dargestellt werden kann. Siehe Beispielwerte in Tab. 6, sowie eine Zusammenfassung aller Probanden in Tab. 7.

Beim Proband 7 ist gut sichtbar, dass die beiden Regressionslinien sich klar unterscheiden. Die Steigung hat sogar eine Umkehr im Vorzeichen, wie das auch zuvor bei zwei Patienten mit akuter einseitiger Vestibulopathie (Hegemann et al., 2007; Bockisch & Hegemann, 2008) beobachtet wurde. Allerdings beruht die Regression für den Blick nach rechts bei unserem Proband 7 nur auf wenigen Werten.

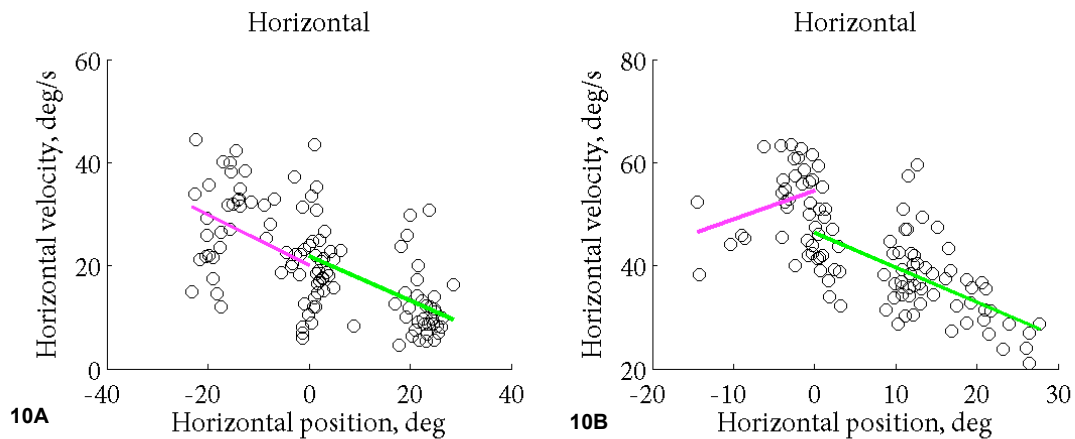


Abb.10 Lineare Regression in zwei Teilen, je für links und rechts. Grün: Blick nach links. Pink: Blick nach rechts. **A.** Daten des Probanden 4 in der ersten Beschleunigung nach rechts. Bei diesem Probanden sieht man, dass die beiden Linien sich nicht stark unterscheiden. **B.** Proband 7 dagegen zeigt in der ersten Beschleunigung ganz klar unterschiedliche Steigungen der beiden Regressionslinien, wobei sogar eine Änderung des Vorzeichens erfolgt. Beachte jedoch, dass die Regression für den Rechtsblick hier nur auf wenigen Werten beruht.

6A		[95%-Konfidenzintervall]		Standardabweichung	T	p
RVN links [°/s]	20	[15.93	24.36]	2.21	9.5	0.00
Steigung [°/s/°]	-0.45	[-0.75	-0.15]	0.15	-2.9	0.00
Differenz RVN [°/s]	1.43	[-3.82	6.69]	2.65	0.5	0.59
Differenz Steigung [°/S/°]	0.01	[-0.34	0.37]	0.18	0.1	0.95
F = 23.92 (p < 0.01)		R2 = 0.40				

6B		[95%-Konfidenzintervall]		Standardabweichung	T	p
RVN links [°/s]	54	[50.63	57.34]	1.69	31.9	0.00
Steigung [°/s/°]	0.54	[-0.10	1.17]	0.32	1.7	0.10
Differenz RVN [°/s]	-7.95	[-12.40	-3.50]	2.24	-3.5	0.00
Differenz Steigung [°/S/°]	-1.25	[-1.91	-0.58]	0.34	-3.7	0.00
F = 48.58 (p < 0.01)		R2 = 0.59				

Tab.6 RVN links \triangleq GLP beim Blick geradeaus ermittelt aus der Regression der Werte bei Blick nach links. Steigung \triangleq Stärke von AG. Differenz RVN \triangleq Differenz der RVN ermittelt aus den separaten Regressionslinien für Links- und Rechtsblick. Differenz Steigung \triangleq Differenz der Steigung zwischen Links- und Rechtsblick. Signifikant \neq 0, wenn p < 0.05. **A.** Daten zum Proband 4 in der ersten Beschleunigung. **B.** Daten zum Proband 7 in der ersten Beschleunigung.

Bei Proband 8 (Abb. 11) war ebenfalls kein Unterschied in der Steigung zwischen Links- und Rechtsblick zu beobachten. Zudem gingen die Werte bei Blick in Richtung der langsamen Phase gegen Null, und ab einem bestimmten Punkt wechselten einige wenige Messwerte sogar das Vorzeichen. Eine Umkehr der GLP wurde zuvor schon bei Robinson et al. (1984) und Hess (1983) beschrieben.

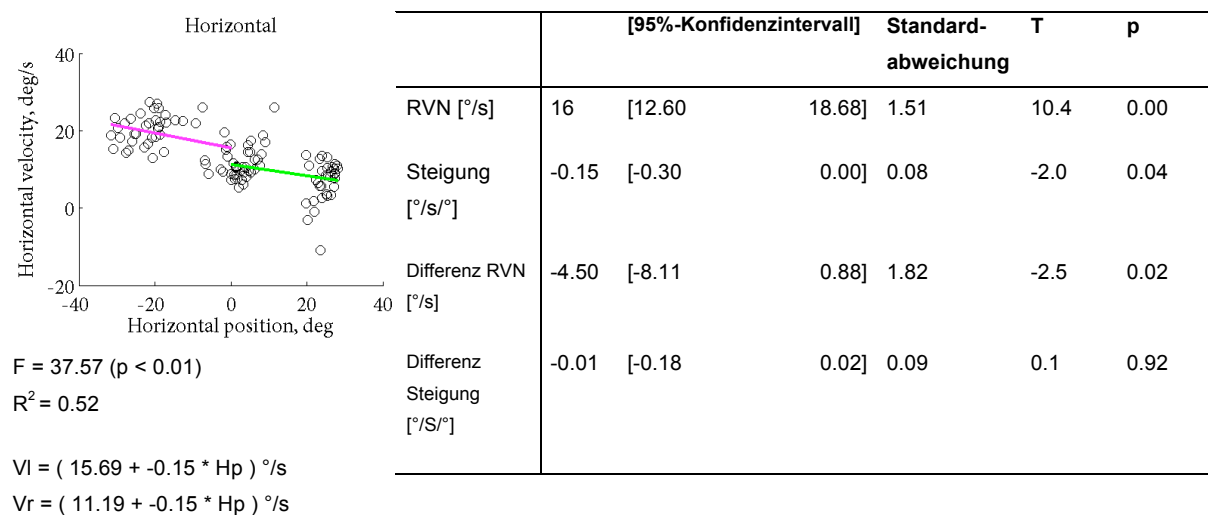


Abb.11 Lineare Regression in zwei Teilen, je für links und rechts. Grün: Blick nach links. Pink: Blick nach rechts. Daten des Probanden 8 in der ersten Beschleunigung. Beim Blick in Richtung der langsamen Phase – also links – nahmen einzelne Werte der GLP ein negatives Vorzeichen an, was für eine Umkehr der GLP sprechen würde. Die Steigung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Regression für Links- und Rechtsblick.

Proband	1. Beschleunigung		2. Beschleunigung	
	Differenz im RVN	Differenz in der Steigung	Differenz im RVN	Differenz in der Steigung
P1	Nein	Nein	Nein	Ja
P2	Nein	Nein	Ja	Ja
P4	Nein	Nein	Ja	Nein
P5	Nein	Nein	Ja	Ja
P6	Ja	Nein	Nein	Ja
P7	Ja	Ja	Nein	Nein
P8	Ja	Nein	Nein	Nein
P9	Ja	Nein	Ja	Ja
P10	Nein	Nein	Nein	Nein
P11	Nein	Nein	Ja	Nein
P12	Nein	Nein	Nein	Nein

Tab.7 Mit zwei linearen Regressionsgleichungen sind in der ersten Beschleunigung nur bei Proband 7 RVN und Steigung unterschiedlich zwischen Links-/Rechtsblick. In der zweiten Beschleunigung trifft dies für Probanden 2, 5, und 9 zu.

4.7. AG dreidimensional

Wir untersuchten, ob sich die vertikale und torsionelle Komponente der GLP ebenfalls proportional mit dem horizontalen Blick ändert. Nur so ist es möglich, dass sich die Nystagmusrichtung nicht mit der Blickposition ändert (Böhmer et al. 1997; Hegemann et al., 2007; Bockisch & Hegemann, 2008). Die Werte der einzelnen Probanden sind in Tab. 8 ersichtlich.

Es muss jedoch bemerkt werden, dass sich im Mittel über allen Probanden fast kein vertikaler Nystagmus und nur geringer torsioneller Nystagmus zeigte (siehe Tab. 9). Vertikal zeigten die Probanden sowohl in der ersten als auch zweiten Beschleunigung signifikant AG. Ausnahmen sind Proband 6 und 8, bei denen AG vertikal nie nachzuweisen war. Torsionell war AG bei allen Probanden mindestens entweder in der ersten oder zweiten Beschleunigung vorhanden. Interessanterweise zeigen die meisten Probanden AG in der wenn auch kleinen vertikalen und torsionellen Komponente während der zweiten Beschleunigung, obwohl horizontal AG nicht messbar war (siehe Tab. 1).

Zum Verhalten der Steigung in Abhängigkeit vom RVN und der Steigung in der Horizontalen siehe Abb. 12 und 13.

8A	1. Beschleunigung		2. Beschleunigung	
Proband	Steigung signifikant	Steigung [$^{\circ}/s/^{\circ}$]	Steigung signifikant	Steigung [$^{\circ}/s/^{\circ}$]
P1	Ja	-0.04**	Nein	0.00
P2	Ja	-0.09**	Ja	0.12**
P4	Ja	-0.08**	Ja	0.09**
P5	Nein	0.02	Ja	0.06**
P6	Nein	-0.03	Nein	0.01
P7	Ja	-0.16**	Ja	0.06**
P8	Nein	-0.00	Nein	0.05
P9	Ja	-0.06**	Ja	0.07**
P10	Ja	-0.08**	Ja	0.03**
P11	Ja	-0.11**	Ja	0.10**
P12	Ja	-0.04**	Ja	0.05**
Mittelwert		-0.06 (-0.08)		0.06 (0.07)
Median		-0.06 (-0.08)		0.06 (0.07)

**p<0.01

Tab.8A Eine signifikante Steigung der Regressionsgleichung über alle GLP in Abhängigkeit der horizontalen Augenposition entspricht einem Vorkommen von AG in der vertikalen Bewegungskomponente. In Klammern Mittelwert und Median nur der signifikanten Werte.

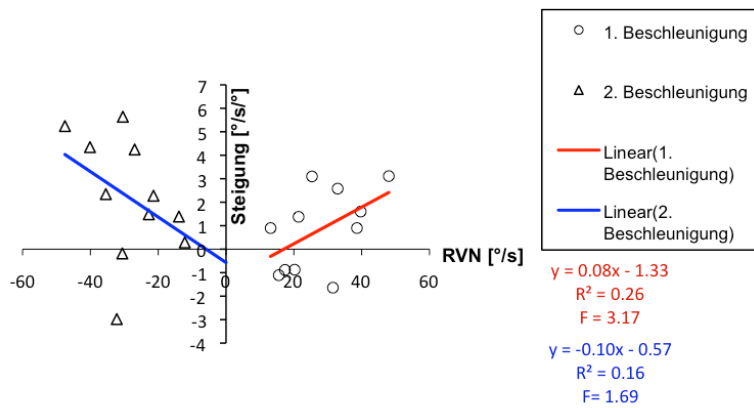
8B	1. Beschleunigung		2. Beschleunigung	
Proband	Steigung signifikant	Steigung [$^{\circ}/s/^{\circ}$]	Steigung signifikant	Steigung [$^{\circ}/s/^{\circ}$]
P1	Ja	0.05**	Ja	0.10**
P2	Ja	0.08**	Ja	0.06**
P4	Ja	-0.05**	Ja	0.02**
P5	Ja	0.02*	Nein	0.00
P6	Ja	-2.25**	Ja	0.21**
P7	Ja	0.12**	Ja	0.04**
P8	Ja	0.08**	Ja	0.30**
P9	Ja	0.06**	Ja	0.04**
P10	Ja	0.12**	Ja	0.04**
P11	Ja	0.12**	Ja	-0.05**
P12	Ja	0.09**	Nein	0.01
Mittelwert		-0.14 (-0.20)		0.07 (0.06)
Median		0.08 (0.09)		0.04 (0.04)

*p<0.5; **p<0.01

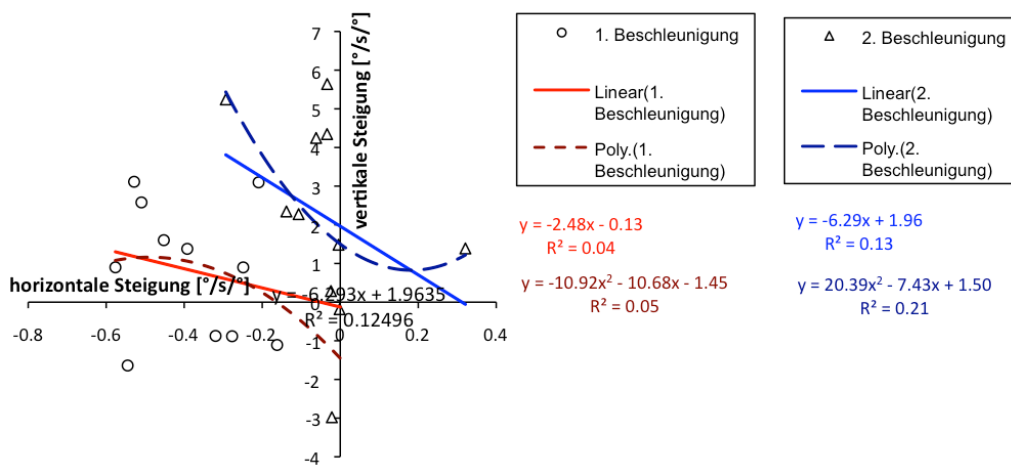
Tab.8B Eine signifikante Steigung der Regressionsgleichung über alle GLP in Abhängigkeit der horizontalen Augenposition entspricht einem Vorkommen von AG in der torsionellen Bewegungskomponente. In Klammern Mittelwert und Median nur der signifikanten Werte.

Proband	1. Beschleunigung		2. Beschleunigung	
	Vertikal	Torsionell	Vertikal	Torsionell
P1	2	-2	4	1
P2	3	-4	6	7
P4	1	-5	2	3
P5	-1	1	(0)	4
P6	1	4	-3	0
P7	3	-7	5	2
P8	1	1	1	9
P9	-1	-4	1	4
P10	-1	(-7)	0	3
P11	3	-6	4	5
P12	-2	-6	2	5
Mittelwert	1	-3	2	4

Tab.9 RVN (Einheit °/s) der vertikalen und torsionellen Nystagmuskomponente während der 1. und 2. Beschleunigung. In Klammern: nicht signifikant ($p>0.05$).



12A



12B

Abb.12. A Aufgetragen ist die Steigung der Regressionsgleichung aus den vertikalen Komponenten des RVN jedes Probanden in Abhängigkeit der horizontalen Komponente des RVN. In der linearen Regression zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der vertikalen Steigung und dem horizontalen RVN. **B** Aufgetragen ist die Steigung der Regressionsgleichung aus den vertikalen Komponenten des RVN jedes Probanden in Abhängigkeit der Steigung im horizontalen RVN. Weder in der linearen noch der polynomen Regression zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der vertikalen Steigung und der horizontalen Steigung.

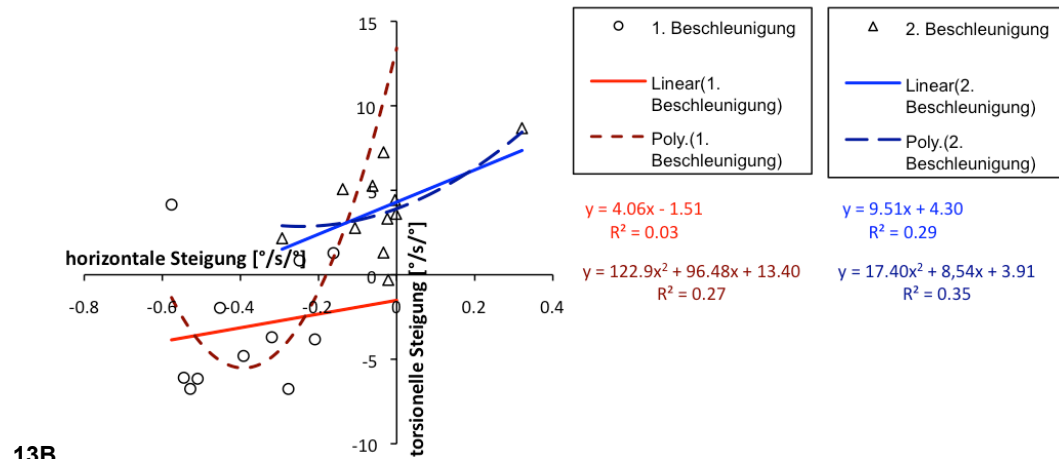
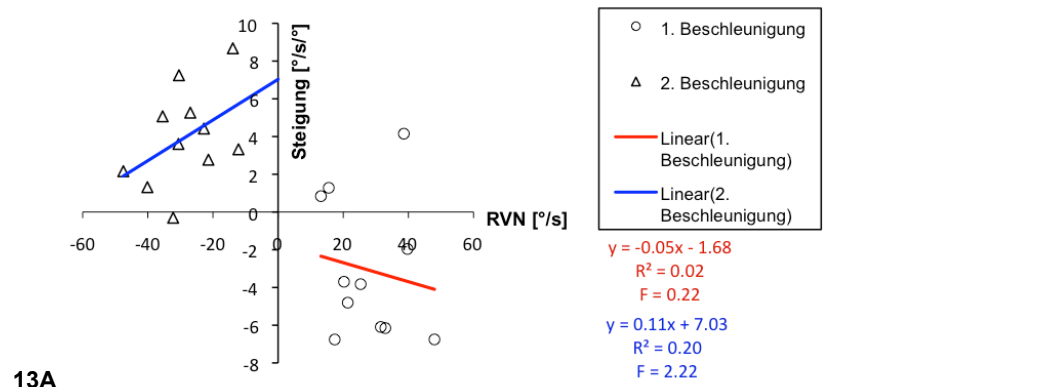


Abb.13. A Aufgetragen ist die Steigung der Regressionsgleichung aus den torsionellen Komponenten des RVN jedes Probanden in Abhängigkeit der horizontalen Komponente des RVN. In der linearen Regression zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der torsionellen Steigung und dem horizontalen RVN. **B** Aufgetragen ist die Steigung der Regressionsgleichung aus den torsionellen Komponenten des RVN jedes Probanden in Abhängigkeit der Steigung im horizontalen RVN. Weder in der linearen noch in der polynomen Regression zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der torsionellen Steigung und der horizontalen Steigung.

5. Diskussion

5.1. Auftreten und Stärke von Alexanders Gesetz (AG)

Wir haben die Abhängigkeit der Geschwindigkeit der langsamen Phase (GLP) von der horizontalen Position gemessen und bei der ersten Beschleunigung AG bei 100% der Probanden nachgewiesen. Bei der zweiten Beschleunigung liess sich AG nur in 36% nachweisen. Robinson et al. (1984) konnten AG bei ihren beiden Probanden während konstanter angulärer Beschleunigung nicht beobachten, wobei in ihrem Experiment eine konstante mittlere GLP von nur 13.4-16.2°/s über eine Dauer von 60 s erreicht wurde.

Eine Erklärung für den Unterschied der Ergebnisse zwischen den beiden Drehrichtungen haben wir momentan nicht. Möglicherweise hat der Unterschied, dass bei der zweiten Beschleunigung nicht von der Ruheposition, sondern von 400°/s ausgegangen wird einen Einfluss. Dabei spielt die Stimulation der Utrikuli auch während der konstanten Drehung möglicherweise eine Rolle. Ob dies allerdings einen direkten Einfluss auf den neuralen Integrator (NI) hat, bedürfte zusätzlicher Experimente. Auch wäre denkbar, dass die vorhergehende Adaption von der nun umgekehrten Adaption bis auf Null revidiert wurde und deshalb für uns nicht messbar war. Es wäre interessant, dafür einige Probanden zuerst in der entgegengesetzten Richtung zu drehen, um zu sehen ob dasselbe bei geänderter Reihenfolge ebenfalls auftritt. Eventuell hat auch die unterschiedliche Nystagmusrichtung einen direkten Zusammenhang mit dem okulomotorischen Signal, aber um das zu untersuchen, hätte es einer simultanen Messung beider Augen bedurft oder die Untersuchung mit umgekehrter Drehrichtung.

Da in der zweiten konstanten Beschleunigung auch bei uns 64% der Probanden kein AG zeigten, könnte man das Resultat von Robinson et al. (1984) damit erklären, dass ihre Probanden zufälligerweise weniger empfindlich auf Rotation reagieren und der NI dementsprechend nicht modifiziert wird oder aber, dass die geringere mittlere GLP für die Entwicklung von AG nicht ausreichend war. Möglicherweise verursacht Nystagmus auch nur in eine Richtung AG, was aber anhand der vorliegenden Daten noch nicht bestätigt werden kann. Da im Mittel auch bei den Probanden mit signifikantem AG die Steigung etwa um eine Grössenordnung schwächer war als bei der ersten konstanten Beschleunigung, sind ebenfalls alle Erklärungsversuche möglich. Zumindest war der Nystagmus bei der zweiten Drehung im Mittel leicht höher als bei der ersten Drehung, womit ein schwächerer Nystagmus als mögliche Ursache ausscheidet.

Die Berechnungen der Steigung während der ersten Beschleunigung ergaben einen Durchschnittswert von $-0.38^{\circ}/s/^{\circ}$, was einer Zeitkonstante von 3.0 s für den NI entspricht. Damit ist dieser Wert bedeutend kleiner als von Hegemann et al. (2007), Becker & Klein (1973) beobachtet. Wiederum wäre denkbar, dass die klar kleinere Zeitkonstante auf die stärkere Antwort in Form des Nystagmus bei der Beschleunigung zurückzuführen ist. Siehe auch Kapitel 4.5.

5.2. Ist AG ein adaptiver Prozess?

Da bei der ersten Beschleunigung die Latenzzeit der ersten gemessenen Steigung bei 91% der Experimente 0 s betrug, kann man daraus interpretieren, dass AG sofort auftritt, sobald Nystagmus vorliegt. Für die zweite Beschleunigung – wobei nur 36% der Experimente signifikant AG zeigten – betrug die Latenzzeit jedoch 19 s. Möglicherweise steht diese längere Latenzzeit im Zusammenhang mit dem Grund, weshalb weniger Probanden in der zweiten Beschleunigung überhaupt AG zeigten. Zum Beispiel ist denkbar, dass durch die hohe Ausgangsgeschwindigkeit die Adaptation zuerst auf Null revidiert werden musste und sich danach erst in die andere Richtung entwickelt.

Innerhalb einer konstanten Beschleunigungsperiode war keine signifikante Änderung in der Stärke von AG festzustellen. Daher gehen wir davon aus, dass während einer konstanten Beschleunigung keine Adaptation des NI stattfindet.

5.3. Ende des Nystagmus und AG

Für die erste Beschleunigung liegt die Interpretation nahe, dass AG zusammen mit dem Nystagmus abklingt (Zeitkonstante $T = 14$ s für GLP, $T = 11$ s für Steigung). Zwar sieht es bei den Durchschnittswerten so aus, als ob AG bereits bei niedriger GLP verschwindet, da T für die Steigung kürzer ist als für die GLP. Bei den einzelnen Probanden gab es jedoch auch einige, welche eine längere T für die Steigung als für die GLP zeigten. Daher deutet auch hier die kurze Latenzzeit zwischen dem Verschwinden der GLP und der Steigung darauf hin, dass AG möglicherweise kein adaptiver Prozess auf eine länger andauernde vestibuläre Tonusasymmetrie ist, sondern eine sofortige Reaktion darauf.

Bei der zweiten Beschleunigung ist die Frage, ob ein Vergleich zwischen Steigung und GLP wirklich Sinn macht, da von allen Probanden nur 4 überhaupt signifikant AG während der zweiten Beschleunigung gezeigt haben. Zudem wissen wir die Tatsache, dass bei der Steigung T_1 einen signifikanten Wert ergab, A_1 jedoch nicht,

in keiner einleuchtenden Weise zu interpretieren. Theoretisch wäre also der NI verändert worden ohne signifikanten Nystagmus.

5.4. AG und Zeitkonstante: Abhängigkeit von der Stärke des Nystagmus

Bei unseren Experimenten war die lineare Korrelation zwischen der Steigung und dem RVN sowohl für die erste wie auch die zweite Beschleunigung signifikant. In der ersten Beschleunigung zeigte die Zeitkonstante eine negative Korrelation mit dem RVN, wobei eine exponentielle Funktion diese Abhängigkeit am Besten beschreibt. Also kommen wir mit gesunden Probanden zu einem ähnlichen Schluss wie Hegemann et al. (2007), bei denen Patienten mit akuter vestibulärer Asymmetrie eine signifikante Korrelation zwischen der Steigung der totalen Augengeschwindigkeit und dem totalen RVN zeigten. Diese Korrelation macht Sinn unter der Annahme, dass AG eine Antwort auf einen vestibulären Nystagmus ist, sodass AG umso stärker ausgeprägt ist, je schneller die Nystagmusgeschwindigkeit ist.

5.5. Lineare Abhängigkeit von der horizontalen Position

Wir untersuchten, ob die Abhängigkeit der GLP von der horizontalen Position linear oder gekurvt (asymptotisch) verlief. Eine konkave Kurve wäre bei der 1. Beschleunigung am günstigsten für die Blickstabilisierung in beide Richtungen, eine konvexe Kurve jedoch günstiger bei der 2. Beschleunigung (Resultate Abb. 5, Tab. 5). In diesen Fällen würde die GLP beim Blick in Richtung der schnellen Phase nicht so stark zu- oder sogar abnehmen je weiter exzentrisch der Blick gerichtet ist. Ein nicht linearer Zusammenhang würde auf mehr als einen NI hindeuten, welche bei verschiedenen Blickrichtungen wirken. Solche Modelle wurden bereits in mehreren Publikationen vorgeschlagen (Chan & Galiana, 2005, 2007; Mensh et al., 2004).

Wir erhielten jedoch in der 1. Beschleunigung nur bei 18% und in der 2. Beschleunigung nur bei 45% eine signifikante Kurve der Regressionslinie. In der 2. Beschleunigung zeigte Proband 6 sogar eine eher ungünstige Abhängigkeit mit einer konkaven Kurve, womit die GLP in beiden Blickrichtungen stark zunimmt. Über alle Probanden gesehen, war der Mittelwert von H^*H jedoch nicht signifikant verschieden von Null und somit keine signifikante Krümmung der Regressionslinie festzustellen. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse abhängig von der Drehrichtung haben wir momentan nicht. Da in der zweiten Beschleunigung immerhin mehr als die Hälfte einen nicht linearen Zusammenhang zeigten, wäre die Idee eines mehrteiligen

NI auch in diesem Experiment denkbar. Chan & Galiana (2007) fanden bei je 50% ihrer Probanden ebenfalls lineares bzw. nicht-lineares Verhalten des NI.

5.6. AG dreidimensional

Im Mittel zeigten die Probanden in beiden Beschleunigungsrichtungen fast keinen vertikalen und nur schwachen torsionellen Nystagmus. Vertikal war AG in 73% nachzuweisen, torsionell 100% in der ersten Beschleunigung bzw. 82% in der zweiten Beschleunigung – das heisst die vertikale und torsionelle Komponente der GLP waren abhängig von der horizontalen Position, was auch schon an Patienten beschrieben wurde (Bockisch & Hegemann, 2008). Im Gegensatz zur horizontalen Steigung, war keine signifikante Korrelation der torsionellen und vertikalen Steigung mit dem horizontalen RVN zu sehen.

5.7. Schlussfolgerung

Bei gesunden Probanden mit normaler vestibulärer Funktion ist AG auch bei physiologischem, symmetrischem Drehreiz nachzuweisen, was erstmalig nachgewiesen wurde. Die Stärke von AG korreliert mit der Stärke des RVN, ähnlich wie auch bei Patienten und Gesunden mit kalorisch induziertem Nystagmus. In der ersten Beschleunigung nach rechts trat AG unmittelbar nach erstmals messbarem Nystagmus auf und klang fast zeitgleich mit demselben ab. Dieser Befund spricht sehr deutlich gegen einen zentralen Adaptationsprozess und für eine physiologische Reaktion. Einige Probanden zeigten eine nicht-lineare Abhängigkeit des AG von der horizontalen Position, was ebenso wie die Studien an Patienten für einen nicht linear arbeitenden NI oder möglicherweise für mehrere von der Blickposition abhängige NI spricht. Der vertikale und torsionelle Nystagmus folgte ebenfalls AG, wobei die Stärke nicht mit dem horizontalen RVN korrelierte. Auch dies wurde ähnlich bei Patienten beschrieben und spricht für eine Kooperation zwischen dem horizontalen und vertikal/rotatorischen NI.

Die zum Teil stark differierenden Ergebnisse zwischen der ersten und zweiten Beschleunigung lassen mehrere Erklärungsversuche zu. Eine bessere Interpretation würde allenfalls mit zusätzlichen Experimenten mit erster Drehung nach links und anschliessend nach rechts erreicht. Zum besseren Verständnis des NI und damit generell der Hirnfunktion ist somit weitere Forschung von hohem Interesse.

6. Literaturverzeichnis

Aksay E, Olasagasti I, Mensh BD, Baker R, Goldman MS, Tank DW. Functional dissection of circuitry in a neural integrator. *Nat Neurosci* 10: 494-504, 2007

Alexander G. Die Ohrenkrankheiten im Kindesalter. In: *Handbuch der Kinderheilkunde*, Herausgeber Schlossmann A. Leipzig, Deutschland. Vogel, pp. 84-96, 1912

Becker W, Klein HM. Accuracy of saccadic eye movements and maintenance of eccentric eye position in the dark. *Vis Res* 13:1021-1034, 1973

Bockisch JC, Hegeman S. Alexander's law and the oculomotor neural integrator: Three-dimensional eye velocity in patients with an acute vestibular asymmetry. *J Neurophysiol* 100:3105-3116, 2008

Böhmer A, Straumann D, Fetter M. Three-dimensional analysis of spontaneous nystagmus in peripheral vestibular lesions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106 (1):61-8, 1997

Cannon SC, Robinson DA, Shamma S. A proposed neural network for the integrator of the oculomotor system. *Biological Cybernetics* 49: 127-136, 1983

Cannon SC, Robinson DA. Loss of the neural integrator of the oculomotor system from brain stem lesions in monkey. *Journal of neurophysiology* 57: 1383-1409, 1987

Chan WW, Galiana HL. Integrator function in the oculomotor system is dependent on sensory context. *J Neurophysiol* 93: 3709-3717, 2005

Chan WW, Galiana HL. A non-linear model of the neural integrator in oculomotor control. *Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1: 1156-1159, 2007

Cheron G, Godaux E. Disabling of the oculomotor neural integrator by kainic acid injections in the prepositus-vestibular complex of the cat. *J Physiol* 394: 267-290, 1987

Crawford JD, Cadera W, Vilis T. Generation of torsional and vertical eye position signals by the interstitial nucleus of Cajal. *Science* 252(5012): 1551-3, 1991

Doslak MJ, Dell'Osso LF, Daroff RB. Alexander's law: a model and resulting study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 91: 316-322, 1982

Ferman L, Collewyn H, Jansen TC, Van den Berg AV. Human gaze stability in the horizontal, vertical and torsional direction during voluntary head movements, evaluated with a three-dimensional scleral induction coil technique. *Vision res* 27(5): 811-28, 1987

Fukushima K, Kaneko CR. Vestibular integrators in the oculomotor system. *Neurosci Res* 22(3): 249-48, 1995

Goltz HC IE, Steinbach MJ, Eizenman M. Vertical eye position control in darkness: Orbital position and body orientation interact to modulate drift velocity. *Vision res* 37: 789-798, 1997

Hegemann S, Straumann D, Bockisch C. Alexander's Law in Patients with Acute Vestibular Tone Asymmetry-Evidence for Multiple Horizontal Neural Integrators. *J Assoc Res Otolaryngol* 8: 551, 2007

- Hepp K.** On Listing's Law. *Commun Math Phys* 132: 285-292, 1990
- Hess K.** Do peripheral-vestibular lesions in man affect the position integrator of the eyes? *Nerosci Lett Suppl* 10: 242-243, 1982
- Hess K.** Counterdrifting of the eyes following unilateral labyrinthine disorders. *Adv Otorhinolaryngol* 30:46-49, 1983
- Holden JR, Wearne SL, Curthoys IS.** A fast, portable desaccading program. *J Vestib Res* 2: 175-179, 1992
- Kaneko CR.** Eye movement deficits after ibotenic acid lesions of the nucleus prepositus hypoglossi in monkeys. I. Saccades and fixation. *J Neurophysiol* 78(4): 1753-68, 1997
- Leigh JR, Zee DS.** *The Neurology of Eye Movements*. Fourth Edition. London: Oxford University Press, 2006
- Mensh BD, Aksay E, Lee DD, Seung HS, Tank DW.** Spontaneous eye movements in goldfish: oculomotor integrator performance, plasticity, and dependence on visual feedback. *Vision Res* 44: 711-726, 2004
- Mettens P, Godeaux E, Cheron G, Galiana HL.** Effect of muscimol microinjections into the prepositus hypoglossi and the medial vestibular nuclei on cat eye movements. *J Neurophysiol* 72(2): 785-802, 1994
- Rommel RS.** An inexpensive eye movement monitor using the scleral search coil technique. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 31: 388-390, 1984
- Robinson DA.** A method of measuring eye movements using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 10: 137-145, 1963
- Robinson DA.** Eye movement control in primates. *Science* 161: 1219-1224, 1968
- Robinson DA.** The effect of cerebellectomy on the cat's vestibulo-ocular integrator. *Brain Res* 71: 195-207, 1974
- Robinson DA.** *Control of eye movements*. In Brooks VB (ed): Handbook of Physiology. Vol 2, Part 2, The Nervous System. Baltimore, Williams & Wilkins, pp 1275-1320, 1981
- Robinson DA, Zee DS, Hain TC, Holmes A, Rosenberg LF.** Alexander's law: its behavior and origin in the human vestibulo-ocular reflex. *Ann Neurol* 16: 714-722, 1984
- Tweed D, Cadera W, Vilis T.** Computing three-dimensional eye position quaternions and eye velocity from search coil signals. *Vision Res* 30: 97-110, 1990
- Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gucer G.** Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate. *J Neurophysiol* 46: 878-899, 1981

7. Verdankungen

Ich möchte allen, die mir die Arbeit an meiner Dissertation ermöglicht und mich unterstützt haben, ganz herzlich danken:

- Stefan Hegemann, der sich immer wieder Zeit für Besprechungen genommen hat und dafür sorgte, dass ich das Ziel vor Augen nicht verlor.
- Christopher Bockisch, für die geduldige Betreuung während der Auswertung der Daten.
- Prof. R. Probst für die Durchsicht der Dissertation.
- allen Probanden, die unsere Experimente erst ermöglichten.
- meiner Familie, für die tägliche Unterstützung während meines gesamten Studiums.
- meinen Freunden, fürs Zuhören, Anregen, Anspornen.

8. Curriculum vitae

Beckey Trinh von Wettingen AG

12.06.1984	Geboren in Baden (AG)
1989-1994	Primarschule in Wettingen (AG)
1994-2000	Bezirksschule in Wettingen
2000-2004	Kantonsschule in Wettingen (Latein, Mathematik/Physik)
2004-2008	Medizinstudium in Zürich und Lausanne (Frühling 2008)
2010	Staatsexamen an der Universität Zürich